

УДК [616-008.8+616-098+616.4/.379]-053.3

ББК 57.3

И20

Иванов Д. О.

**И20** Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста / Д. О. Иванов, Д. Н. Сурков, Т. К. Мавропуло; ред. Д. О. Иванов. — СПб.: Информ-Навигатор, 2014. — 368 с.

ISBN 978-5-906572-06-6

В монографии рассмотрены вопросы, имеющие большое практическое значение: нарушения водного баланса, кислотно-основного состояния, баланса кальция, калия, натрия и магния у детей. Понимание указанных вопросов невозможно без рассмотрения основных эндокринных нарушений. Книга предназначена для неонатологов, педиатров, врачей-акушеров, слушателей постдипломной подготовки.

УДК [616-008.8+616-098+616.4/.379]-053.3

ББК 57.3

## Авторы

---

**ИВАНОВ**

Дмитрий Олегович

главный специалист неонатолог Министерства здравоохранения России, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», доктор медицинских наук, профессор.

*Адрес для переписки:* ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru

**СУРКОВ**

Денис Николаевич

заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной детской клинической больницы г. Днепропетровска, к. м. н.

*Адрес для переписки:* ул. Космическая, д. 13, Днепропетровск, Украина, 49100. E-mail: densurkov@hotmail.com

**МАВРОПУЛО**

Татьяна Карловна

профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 и неонатологии Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, д. м. н. E-mail: neo-nat@ukr.net

ISBN 978-5-906572-06-6

© Иванов Д. О., Сурков Д. Н., Мавропуло Т. К., 2014

© ООО «Информ-Навигатор», 2014

# Содержание

---

Список сокращений .....	4
Вступление.....	5
1. Нарушения жидкостного баланса (Д. О. Иванов, Д. Н. Сурков) .....	7
2. Нарушения кислотно-основного состояния (Д. О. Иванов).....	23
3. Особенности энергетического обмена у новорожденных (Д. О. Иванов, Д. Н. Сурков) .....	43
4. Нарушения обмена глюкозы (Д. О. Иванов) .....	58
5. Нарушения обмена кальция (Д. О. Иванов) .....	102
6. Нарушения обмена натрия (Д. О. Иванов).....	130
7. Нарушения обмена калия (Д. О. Иванов) .....	171
8. Нарушения обмена магния (Д. О. Иванов) .....	206
9. Нарушения функции щитовидной железы у новорожденных детей (Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло) .....	217
10. Нарушения функций надпочечников (Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло) .....	259
11. Нарушения полового развития (Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло) .....	316
Заключение.....	367

## 9. Нарушения функции щитовидной железы у новорожденных детей

### Биологическое действие гормонов щитовидной железы

Известно [1, 2], что активация клеток гормонами щитовидной железы может начинаться в пределах клеточного ядра, плазматической мембраны, цитоплазмы или в митохондриях. Ядерные рецепторы к гормонам щитовидной железы, активируются  $T_3$ , регулируя транскрипцию.

#### Ядерные или геномные эффекты

Гормоны ЩЖ индуцируют генную экспрессию (стимулируют образование мРНК, в том числе — мРНК соматотропного гормона) и тем самым повышают эффективность синтеза белка.  $T_4$  и  $T_3$  воздействуют также на процессы, протекающие в митохондриях и других органеллах, в клеточной мембране и цитоплазме. Ядерные рецепторы к гормонам щитовидной железы активируются  $T_3$ , регулируя транскрипцию. С другой стороны,  $T_3$  блокирует быстрое увеличение эмбриональных кардиомиоцитов, являясь регулятором клеточного роста [3].

Гормоны ЩЖ и их рецепторы присутствуют в нейронах и глиальных клетках головного мозга плода уже на ранних сроках беременности (в 12 недель) [4, 5], еще до начала их синтеза самим плодом. Гормоны стимулируют пролиферацию и миграцию нейробластов, рост аксонов и дендритов, дифференцировку олигодендроцитов, формирование синапсов; активируют экспрессию гена, кодирующего белок миелина, а также способствуют накоплению липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Гормоны влияют на деление клеток и ангиогенез [6, 7].

Проангиогенная активность гормонов щитовидной железы показана в многочисленных исследованиях [8–10]. Они способствуют формированию новых кровеносных сосудов за счет стимуляции фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудистых факторов роста. Считают, что это способствует устранению ишемии в участках повреждения, особенно в миокарде и головном мозге.

Тем не менее, несмотря на большие успехи, связанные с изучением влияния гормонов ЩЖ на развитие клеток головного мозга, многие тонкие механизмы этих влияний остаются непонятыми [11].

Гормоны ЩЖ контролируют образование тепла, скорость потребления кислорода и протекания окислительных процессов, активность ферментных систем, процессы роста, дифференцировку всех тканей и систем организма. Метаболические эффекты гормонов представлены в таблице 9.1.

Особенно хотелось подчеркнуть, что в экспериментальных исследованиях показано, что инактивация гена, кодирующего D2, важного для

Таблица 9

## Метаболические эффекты гормонов ЖЩ [1]

Физиологический процесс	Факторы, стимулирующие и модулирующие	Эффекты T <sub>3</sub> -лигандов	Влияние гормонов (*снижение регуляции или экспрессии)	Пути взаимодействия
Скорость метаболических процессов	T <sub>3</sub> , метаболические процессы	Стимулирует	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФаза, SERCA-1, UCPs, LPL	Адренорецепторы
Адаптивная терморегуляция	Реакция на холод, потребление пищи	Стимулирует	UCP1, PEPCK	Адренорецепторы, желчные кислоты, глюконеогенез
Регуляция веса	Поступление нутриентов	Интегрирует баланс с поступлением пищи	TRH*, TSH*, участок 14 (Thrsp), D2*	TRH, Лептин, адренорецепторы, CART, нейропептид D2
Синтез холестерина	Уровень холестерина	Промотор синтеза холестерина	LDL-R, ABCA1	Стероидные сигналы (SREBP, PPARα, LXR
Синтез и окисление жирных кислот	Потребление жира, его накопление	Промотор липолиза и β-окисления	CPT1α	Адренорецепторы, PPARα, LXR
Синтез желчных кислот	Потребление жира	Снижение	CYP7A1* (человеческий)	TGR5, D2, FXR, PPARα
Метаболизм глюкозы	Потребление углеводов, содержание глюкозы и инсулина в сыворотке	Стимулирует глюконеогенез, снижает секрецию инсулина	ACCI, GLUT4, ChREBP	Глюкоза, инсулин, PPARα, LXR, SREBP, RXR

*Примечание:* ACC1 — ацетил-КоА карбоксилаза, ACO — ацил-КоА оксидаза, CART — кокаин- и амфетамин-регуляторы транскрипции, CETP — эфир холестерил переносчик белка, ChREBP — углеводный элемент связывающего белка, CPT1α — карнитин пальмитоил трансфераза 1α, CYP7A1 — холестерин 7-гидроксилаза, D2 — 5'-диодин тип 2, FXR — фарнеоидные (farnesoid) X рецепторы, LPL — липопротеин липаза. LXR — печеночный X-рецептор, PPARα — пероксисомный рецептор активирующий пролиферацию, PEPCK — фосфоенолпируват карбоксикиназа, RXR — ретиноидный X-рецептор, SERCA — кальций, находящийся в саркоплазматическом ретикулуле. T — трийодтиронин, TGR5 — G-рецепторный белок, связывающий рецептор для желчных кислот, TRH — тиротропин релизинг гормон, TSH — тиреоид-стимулирующий гормон, UCP — разобщающий белок

образования  $T_3$  в мозге и бурой жировой ткани, приводит к нарушениям адаптивного термогенеза [1]. А если вспомнить, что многие патологические процессы, например сепсис или глубокая недоношенность, приводят к развитию синдрома «низкого  $T_3$ », то становится понятной склонность данной категории больных к охлаждению со всеми вытекающими отсюда последствиями. Подробнее эти вопросы рассмотрены в нашей монографии «Нарушение теплового баланса у новорожденных детей» (2011) [12].

При анализе таблицы 9.1, становятся понятны и другие клинические признаки характерные для нарушений функции щитовидной железы, например, при врожденном гипотиреозе — длительная гипербилирубинемия.

Гормоны ЩЖ увеличивают поглощение глюкозы неповрежденными клетками диафрагмы, жировой ткани и кардиомиоцитами [13], а также влияют на функции Na-K-канала (в альвеоцитах I типа) [6, 14–16] и Ca-зависимых клеточных каналов, например в эритроцитах [17], кардиомиоцитах, оказывая инотропный эффект [18]. Они способны вызывать вазодилатацию, стимулируя синтез оксида азота эндотелиоцитами [19].

$T_4$  и  $T_3$  увеличивают количество и повышают чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов в сердце и скелетных мышцах. Гормоны щитовидной железы потенцируют действие катехоламинов. Они принимают участие в восстановлении внутриклеточного pH в миоцитах, что особенно важно, при гипоксии-ишемии как кардиомиоцитов, так и скелетных мышц [20]. По нашему мнению, последнее наблюдение чрезвычайно важно для неонатологии, в связи с достаточно высокой частотой гипоксических кардиомиопатий, особенно у недоношенных детей. Вполне возможно, что дальнейшие исследования, посвященные указанной проблеме, позволят разработать новые стратегии профилактики и защиты миокарда у детей, перенесших острую или сочетанную гипоксию.

Еще один аспект, тоже имеющий существенное значение в неонатологии, учитывая склонность новорожденных детей к развитию тромбогеморрагических расстройств, влияние гормонов ЩЖ на агрегационную активность тромбоцитов. Показано [21], что при воздействии  $T_4$  на  $\alpha v\beta 3$  интегрин (мембранный рецептор тромбоцитов), кровяные пластинки выделяют АТФ, стимулирующий их функциональную активность. Доказано [22], что этот механизм может способствовать ишемии, особенно в поврежденных тканях. В свете этих данных, рискнем высказать предположение, что одним из механизмов, вызывающих тромбогеморрагическую направленность у недоношенных и больных детей является «синдром сниженного  $T_4$ », описанный нами [23] у детей с сепсисом.

Влияние на соматический рост опосредовано стимуляцией синтеза и действием гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 [24–31].

Установлено [32–34], что гормоны ЩЖ обладают антиапоптотическим действием и являются фактором, способствующим распространению (метастазированию) некоторых опухолей. К ним относятся рак молочной и щитовидной желез, глиомы и глиобластомы.

Известен, еще ряд важных эффектов гормонов ЩЖ:

- $T_4$  и  $T_3$  увеличивают количество и повышают чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов в сердце и скелетных мышцах. Гормоны щитовидной железы потенцируют действие катехоламинов.
- Влияние на соматический рост опосредовано стимуляцией синтеза действия гормона роста и инсулиноподобного фактора роста.
- Гормоны щитовидной железы регулируют периферический гомеостаз посредством центрального влияния (воздействуя на сердечно-сосудистую систему и обмен веществ) [24, 25, 35–41].

## Особенности функции щитовидной железы у новорожденных

Факторы, влияющие на функцию ЩЖ новорожденных, представлены в таблице 9.2 [24–26, 35–37, 39, 42–47].

Ниже мы рассмотрим особенности функционирования ЩЖ и содержания гормонов у различных групп новорожденных.

### *Доношенные новорожденные:*

- Рост уровня ТТГ (из-за перерезки пуповины, снижения температуры окружающей среды) отмечается через 15–30 минут после родов. Максимальная концентрация 60–80 мЕД/л (50–100 мЕД/л) с последующим снижением на протяжении примерно 24–48 часов.

Хотя конкретные значения, полученные в различных клинических лабораториях, несколько отличаются, уровни сывороточного ТТГ более 20 мЕД/л через 24 часа после рождения и более 10 мЕД/л после первой недели жизни свидетельствуют о первичном гипотиреозе. Обычно дети с транзиторным гипотиреозом имеют концентрации ТТГ 20–40 мЕД/л [47, 48].

- Стимуляция ЩЖ и увеличение концентрации  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке. Рост ТТГ инициирует увеличение в 24–36 часа жизни уровней  $T_4$  и свободного  $T_4$  до 17 мкг/дл (218,8 нмоль/л) и 3,5 нг/дл (45,0 пмоль/л) соответственно [48].
- В результате уровень  $T_4$  увеличивается в 2 раза, а уровень  $T_3$  — в 8 раз [47, 49, 50].
- В раннем неонатальном периоде  $T_4$  увеличивается до концентрации более высокой, чем в любое другое время жизни, а затем постепенно снижается в последующие 4–5 недель жизни до верхней границы нормы взрослого (рис. 9.1) [35–37, 51].
- Концентрация  $T_3$  повышается к 7-му дню жизни и продолжает расти в первые 28 суток, что связано не только с непосредственным действием ТТГ, но и с повышенной постнатальной экспрессией активирующей D1-дейодиназы в сочетании с потерей плацентарной D3 [27, 52, 53].

Таблица 9.2

**Факторы, влияющие на функцию щитовидной железы новорожденных (сводные литературные данные)**

Фактор	Влияние
Материнский тироксин	<p>При физиологически протекающей беременности прохождение материнского <math>T_4</math> к плоду ограничено высокой концентрацией D3 в матке и плаценте, инактивирующих большинство материнского <math>T_4</math>. Материнский <math>T_4</math> также быстро исчезает из крови новорожденных, период его полураспада 3–4 дня.</p> <p>При гипотиреозе плода передача материнского <math>T_4</math> усиливается из-за увеличения градиента концентрации <math>T_4</math> матери и плода и подавления плацентарной D3. Этот механизм компенсирует клинические проявления гипотиреоза у новорожденного ребенка.</p> <p>При гипотиреозе и у матери, и у плода материнский <math>T_4</math> не в состоянии компенсировать гипотиреоз плода. Пострадавшие дети могут иметь необратимые когнитивные задержки, несмотря на раннюю послеродовую терапию. Избыток материнских гормонов ЩЖ также оказывает повреждающее действие на плод. В экспериментальных работах установлено, что их избыток приводит к перинатальной смертности и нарушениям со стороны ЦНС</p>
Йод (антисептические растворы, рентгеноконтрастные вещества, лекарства)	<p>Как дефицит, так и избыток йода может оказать неблагоприятное воздействие на функцию ЩЖ новорожденных, особенно недоношенных детей. Согласно литературным данным, во всем мире дефицит йода по-прежнему является важной причиной врожденного гипотиреоза и является наиболее распространенной причиной излечимой интеллектуальной инвалидности.</p> <p>Зрелая ЩЖ при избыточном поступлении йода прекращает синтез тироксина, а при истощении запаса йода в ЩЖ синтез восстанавливается. ЩЖ плода в подобной ситуации синтез тироксина не возобновляет. Это может привести к развитию зоба. Кроме того, длительная блокада синтеза тироксина йодом становится причиной гипотиреоза плода.</p> <p><i>У недоношенных детей ЩЖ реагирует на йод подобно ЩЖ плода!</i> Подавление синтеза тироксина и гипотиреоз могут развиваться у них даже после многократной обработки кожи йодсодержащим антисептиком или введения йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества</p>
Селен	<p>Дейодиназы D1, D2, D3 являются селенопротеинами. Дефицит селена ухудшает течение гипотиреоза вследствие йодной недостаточности</p>
Тиоцианаты	<p>Тиоцианаты, при курении или употреблении тиоцианат-содержащих продуктов, могут ухудшить течение эндемического гипотиреоза</p>

Как и  $T_4$ , сывороточные концентрации свободного  $T_4$  и ТСГ остаются повышенными в течение 7 дней постнатальной жизни, уменьшаясь в дальнейшем [26, 27, 52, 53].

Снижается уровень  $rT_3$  [26, 27, 52, 53].

### **Новорожденные со ЗВУР:**

Дети со ЗВУР имеют значительно более выраженное повышение уровня ТТГ и снижение уровней общего и свободного  $T_4$ , чем дети с нормаль-

Таблица 9.2 (окончание)

Фактор	Влияние
Материнские анти тиреоидные препараты (пропилтиоурацил, метимазол)	Анти тиреоидные препараты подавляют гормонопоэз ЩЖ, вмешиваясь в действие ключевого фермента щитовидной железы — пероксидазы. Для детей, имеющих индуцированный анти тиреоидными препаратами гипотиреоз, характерно наличие увеличенной щитовидной железы, что может в тяжелых случаях привести к дыхательным расстройствам. Гипотиреоз и зоб спонтанно разрешаются по мере выведения препарата из организма (через 1–2 недели после рождения). Анти тиреоидные препараты выделяются в грудное молоко (пропилтиоурацил в меньшей степени). Однако экскреция невелика, и грудное вскармливание считается безопасным, если у матери доза пропилтиоурацила составляет менее 150 мг в день
Дофамин, стероиды, аминофиллин, кофеин, литий	Стероиды и дофамин, которые обычно используются в лечении больных недоношенных детей, тормозят секрецию ТТГ. Аминофиллин, кофеин также могут быть факторами риска развития гипотироксинемии недоношенных. Прием матерью лития — причина зоба, врожденного гипотиреоза у новорожденных
Стимулирующие (тиреоид-стимулирующие иммуноглобулины) и блокирующие (тиротропин-связывающий ингибиторный иммуноглобулин) антитела к рецепторам ТТГ	Эти антитела могут конкурировать с ТТГ за связывание с рецепторами, оказывая стимулирующее или блокирующее влияние. Материнские стимулирующие и блокирующие антитела к рецепторам ТТГ (иммуноглобулины класса G) легко проникают через плаценту. Если они представлены в достаточно высоком титре, то могут иметь существенное влияние на функцию щитовидной железы плода (другие антитела, такие как антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе, тоже могут проникать через плаценту, но они не приводят к повреждающим эффектам у новорожденных). Стимулирующие и блокирующие антитела к рецепторам ТТГ могут выделяться в грудное молоко, однако современные рекомендации поддерживают продолжение грудного вскармливания
Критические заболевания, не связанные с патологией ЩЖ	При тяжелой перинатальной патологии (сепсис, НЭК, ОАП, зависимость от кислорода в 28-дневном возрасте) секреция $T_4$ ЩЖ снижается, активность D3 увеличивается, что приводит к увеличению конверсии $T_4$ в $rT_3$ . Стероиды, цитокины, увеличение концентрации свободных жирных кислот, снижение потребления калорий, вероятно, способствуют снижению активности D1

ным весом. Причиной может быть нарушение плацентарного кровоснабжения плода, гипоксемия и ацидемия.

- Подобная реакция уменьшения  $T_4$  и повышения ТТГ отличается от реакции на голодание у здоровых взрослых, у которых уровень ТТГ снижается. На сегодняшний день научных исследований, объясняющих этот факт, — нет [51]. В настоящее время в нашем институте проводятся исследования, посвященные изучению метаболического статуса у детей, родившихся с ЗВУР. Уже первые полученные результаты позволяют сделать вывод, что они имеют особенности, отличающие их от группы здоровых сверстников. Причем особенности метаболического статуса в данной группе сохраняются долго. Вероятно, в течение всей последующей жизни.



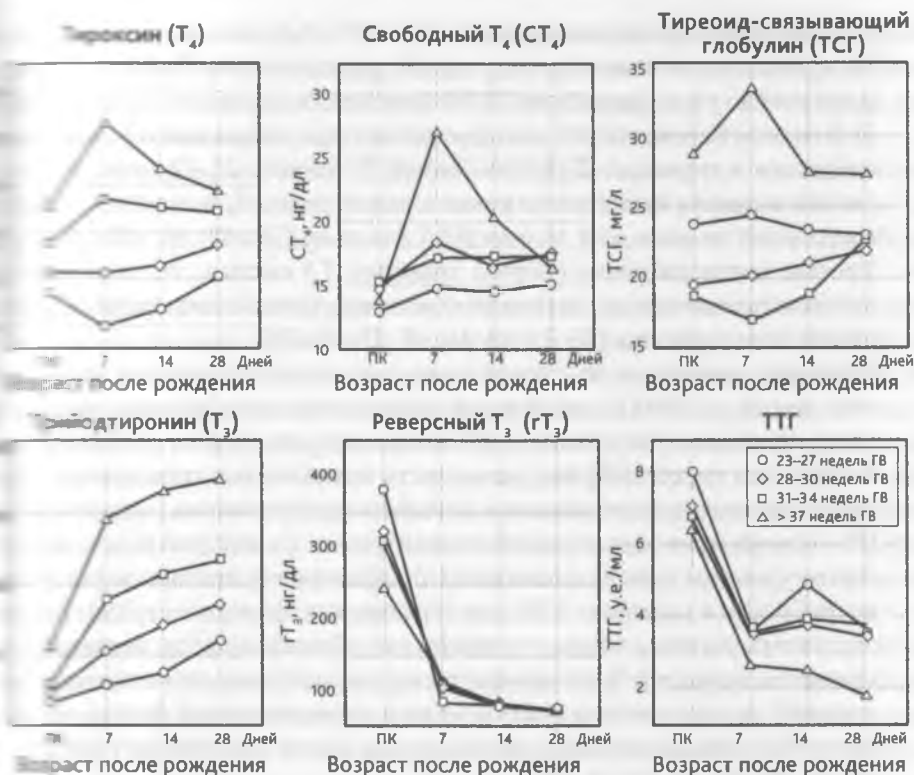


Рис. 9.1. Постнатальные изменения содержания гормонов щитовидной железы в пуповинной крови от срока гестации [48]

ПК — пуповинная кровь; ГВ — гестационный возраст

### Недоношенные новорожденные:

- У плодов и в пуповинной крови уровень  $T_3$  и  $T_4$  прогрессивно увеличивается с 15-й по 42-ю неделю беременности, а ТТГ и  $сT_4$  возрастают с 13-й недели, достигая пика на 31–34-й неделе [54].
- У недоношенных уровень ТРГ, ТТГ,  $T_4$ ,  $сT_4$ ,  $T_3$  ниже, чем у доношенных. Постнатальный пик уровней ТТГ и  $T_4$  хотя и значительный, но более плоский. Выраженность этих различий зависит от гестационного возраста (рис. 9.1) [35–37, 40, 46, 48, 50, 55–59].
- У недоношенных младенцев, «холодовая волна» ТТГ ниже (около 40 мЕд/л) и, соответственно, повышение  $T_4$  менее выражено [36, 40, 46, 48, 50, 56, 59].
- Через час после родов повышение уровня ТТГ было существенно меньше у детей, рожденных до 28 недель беременности [60].
- У детей с 25–30 недель гестационного возраста свободный  $T_4$  составляет 0,5–3,3 нг/дл (6,4–42,5 пмоль/л); в 31–36 недель свободный  $T_4$  — 1,3–4,7 нг/дл (16,7–60,5 пмоль/л) [36, 40, 46, 48, 50, 56, 59].

- Постнатальное повышение уровня  $T_4$  на 7–14-й день жизни в сыворотке было недостаточно выражено у детей, рожденных на 31–34-й неделе, отсутствовало у рожденных на 28–30-й неделе. У младенцев, родившихся до 31-й недели беременности, концентрация циркулирующего  $T_4$  даже может снизиться в первые 1–2 недели жизни. У детей с 25–28 недель гестационного возраста имеется снижение концентрации  $T_4$  в течение первой послеродовой недели до 4 мкг/дл (51,5 нмоль/л) [36, 40, 46, 48, 50, 56, 59].
- Уровни тиреоглобулина (формы хранения  $T_4$ ) высоки, что отражает увеличение производства щитовидной железой плохо йодированных предшественников гормонов [35–37, 40, 46, 48, 50, 55–59].
- Факторы, влияющие на становление тиреоидного статуса у недоношенных детей с ОНМТ: незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси; сниженная способность ЩЖ концентрировать йод, синтезировать и йодировать тиреоглобулин; незрелость метаболизма тиреоидных гормонов и системы дейодирования в периферических тканях (низкий уровень  $D1$  в печени приводит к низкой концентрации  $T_3$ , высокой  $rT_3$ , а также высоким уровням сульфатированных производных); внезапное увеличение потребности в гормонах ЩЖ для термогенеза, функции сердца, действия на скелетных мышц, а также потребностей обмена веществ; внезапное прекращение передачи  $T_4$  от матери плоду; воздействие неонатальных заболеваний; недостаточное поступление и отрицательный баланс йода: избыток йода (йодсодержащие антисептики и рентгеноконтрастные агенты) [35–37, 40, 46, 48, 50, 55–59].
- Обычно у недоношенных новорожденных уровень  $T_4$  в крови остается ниже чем, у доношенных детей примерно до 4 недель жизни [50]. У новорожденных, рожденных до 28-й недели беременности, низкие концентрации гормонов могут отмечаться до 8 недель жизни [49]. На протяжении первых пяти недель жизни уровень ТТГ повышается в ответ на низкий уровень тиреоидных гормонов, после чего на 4–14-й неделе прогрессивно снижается [50].
- При выраженной недоношенности отрицательная обратная связь не может адекватно функционировать только примерно на 5-й неделе жизни, что достаточно грубо эквивалентно 30-недельному сроку беременности.
- Еще одним фактором, оказывающим влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, является ограниченный функциональный резерв ЩЖ недоношенных детей, рожденных до 28 недель беременности. Так, запас йода и тиреоглобулина у таких детей составляет всего 20–30 % от такового у доношенных [50]. Прекращение поступления йода от матери в сочетании с его ограниченным потреблением после рождения способствует развитию относительной недостаточности ЩЖ.

Необходимо отметить, что ряд сопутствующих недоношенности процессов в целом может приводить к состоянию, которое описывается у взрослых термином «синдром эутиреоидной патологии» [50]. У детей его чаще

называют «синдром низкого  $T_3$ ». Как мы указывали выше, этот синдром всего встречается у детей, рожденных раньше 30 недель беременности и примерно в два раза чаще у детей, рожденных на 23–27-й неделе, по сравнению с рожденными на 28–30-й неделях [50].

«Синдром низкого  $T_3$ » у недоношенных характеризуется: а) снижением уровня ТТГ; б) нормальным, сниженным или высоким уровнем общего  $T_4$ ; в) нормальным или повышенным свободным  $T_4$ ; г) низким общим и свободным  $T_3$ .

К возникновению синдрома могут приводить многочисленные заболевания или состояния, в том числе голодание, сепсис, почечная недостаточность, хирургические вмешательства, функционирующий артериальный проток, некротизирующий энтероколит, мозговые изменения и необходимость в кислороде [61]. Выраженность синдрома эутиреоидной патологии напрямую зависит от тяжести этих заболеваний [50]. Кроме того, развитию подобных нарушений может способствовать ряд лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний: дофамин, аминофиллин, кофеин, дексаметазон и диаморфин [59, 61]. Отдельного обсуждения, по нашему мнению, требуют новорожденные, заболевшие сепсисом.

*Интегративный ответ организма* на инфекционный агент реализуется через единый нейроиммуноэндокринный механизм. Стимуляция патогеном (например эндотоксином грамотрицательных микроорганизмов) и цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) вызывает активацию каскада центрально опосредованных нейро-эндокринных ответов. В частности, происходит активация симпатико-адреналовой системы и «осей»: гипоталамус-гипофиз-надпочечники и гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Лептин (пептид, секретируемый адипоцитами — важнейший регулятор энергетического обмена) также существенно повышен при септическом шоке, однако он, в отличие от названных цитокинов, ингибирует «ось»: гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Указанные процессы повышают уровень катехоламинов и усиливают катаболическую направленность обмена веществ [62]. С другой стороны, глюкокортикоиды лигируют распространение воспаления, то есть генерализацию процесса.

D. Annane (1998) выявлен факт сниженной чувствительности рецепторов к норадреналину при тяжелом сепсисе (при сохранении резерва адреналовой системы), ведущей к вазодилатации и снижению системного давления при септическом шоке [63]. Это послужило основанием для попытки применения в клинической практике вазопрессина с целью нормализации АД [64]. Другие исследователи отмечают случаи развития адреналовой недостаточности как причине гипотензии при сепсисе. При течении септического процесса выявлена диссоциация концентрации АКТГ,  $\beta$ -эндорфинов и кортизола (последние 2 гормона повышены без адекватного увеличения АКТГ). Имеются сообщения о развитии надпочечниковой недостаточности при септическом шоке у детей. Указывают также на частое сочетание низкой продукции ТТГ и СТГ.

Японские исследователи еще в 1999 году выявили супрессию ТТГ-ответа на релизинг-гормон гипоталамуса у септических больных с полиорганной

недостаточностью и показали прогностическое значение этого факта. На *повреждение* гипоталамо-гипофизарно тиреоидной оси у погибших больных указывают и результаты других работ [65]. У выживших пациентов имеет место высокий уровень ТТГ и высокая продукция тиреоидных гормонов, в то время как у погибших впоследствии — низкая продукция ТТГ и тиреоидных гормонов. По нашим наблюдениям, летальный исход при неонатальном сепсисе сочетается с исключительно **низкими концентрациями ТТГ и  $T_4$** . Аналогичные данные получены Н. Monig et al. [66]. При этом низкая продукция данных гормонов сочеталась с повышенным содержанием ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, «растворимого ИЛ-2 рецептора (sIL2-R)». Предполагается **центральная супрессия продукции ТТГ** и, соответственно, низкая продукция тиреоидных гормонов у больных, переносящих сепсис.

Установлено [67], что «**синдром низкого  $T_3$** » (без повышенной продукции тиреоидного гормона) сочетается с тяжелым течением неонатального сепсиса. Нередко у больных отмечается также низкий уровень  $T_4$ , то есть имеет место «гипотиреозидизм септического генеза».

Установлен факт резистентности организма септического больного к экзогенным и эндогенным факторам роста. Ее связывают с двумя обстоятельствами:

- 1) Снижением под влиянием цитокинов экспрессии рецепторов для СТГ на клетках печени и снижением вследствие этого продукции инсулиноподобного фактора роста — ИФР1, что, в свою очередь, не позволяет реализовать анаболический эффект и вносит свой вклад в истощение и развитие метаболических расстройств при сепсисе.
- 2) Имеются сообщения о наличии общего сигнального пути у СТГ и ИЛ-1 $\beta$  на клетках печени, что препятствует реализации анаболических эффектов СТГ. Концентрация СТГ часто очень высока [68]. Однако, по нашим данным, повышенное содержание СТГ в начальной стадии сепсиса и быстрое прогрессивное его снижение в динамике является *благоприятным признаком*.

A. D. Sam et al. (1999) сообщили о депрессии продукции тестостерона и повышении концентрации эстрадиола у больных, заболевших сепсисом [69]. Возможно, защитный эффект андростендиона и дегидроэпиандростерона (в экспериментальной летальной бактериальной инфекции и эндотоксическом шоке) связан с восполнением их дефицита при сепсисе.

Таким образом, анализ работ свидетельствует о том, что на *разных* стадиях септического процесса имеется *различный* гормональный статус. При этом, если в начале процесса имеет место адаптивная стимуляция желез внутренней секреции, то в дальнейшем развитие их дисфункции, что требует учета при проведении терапии.

Последние 15–20 лет внимание исследователей было привлечено к новому маркеру системного воспалительного ответа, предшественнику кальцитонина — прокальцитонину. Было показано, что он синтезируется мононуклеарами крови, а также клетками АПУД-системы и его синтез модулируется липопо-

сахаридами клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Прокальцитонин является *вторичным медиатором*, лишь усиливающим системный воспалительный ответ синдром (SIRS). Большинство специалистов расценивают его не только как ранний диагностический признак SIRS при сепсисе (более значимый, чем С-реактивный белок), но и как показатель тяжести септического процесса и прогностический признак. Некоторые исследователи указывают на возможность с помощью определения концентрации прокальцитонина дифференцировать SIRS инфекционной и неинфекционной этиологии (например, посттравматический). В связи с многочисленными результатами, касающимися прокальцитонина, интерес в свете тематики монографии представляют данные L. Lind et al., полученные в 2000 году [70]. Они выявили гипокальцемию у септических больных, сочетающуюся с повышенной концентрацией паратиреоидного гормона. При этом она не была связана с повышенной экскрецией или низкой резорбцией кальция! Авторы заключили, что низкая концентрация кальция в крови при сепсисе отражает тяжесть системного воспалительного ответа.

Современный этап трактовки патогенеза гнойно-септического процесса требует учета достижений иммунологии, механизмов реализации системного ответа организма на инфекционный агент, включающего весь спектр медиаторов, как нейро-эндокринного уровня регуляции целого, так и медиаторов межклеточного взаимодействия (цитокинов, селектинов, интегринов). Цитокины, обладая полифункциональностью обеспечивают все этапы воспалительного, гемостатического и иммунологического процессов вплоть до выздоровления.

Однако патогенез системного воспалительного ответа не сводится к гиперцитокинемии. Как мы отмечали выше, интегративный ответ организма реализуется через единый нейроиммуноэндокринный механизм. Особенности гормонального профиля у септических больных посвящено достаточно большое количество исследований. Однако в рассмотренной нами литературе мы не встретили результатов исследований, посвященных выделению лабораторных вариантов сепсиса, в том числе и вариантов гормонального статуса, поэтому мы и сочли необходимым остановиться на этом вопросе несколько более подробно, приведя собственные данные. Спектр изучаемых нами гормонов определялся не только их физиологическим значением, но исследованиями других авторов.

Полученные результаты представлены в таблице. У всех септических больных выявлены гормональные дисфункции (рис. 9.2), однако характер их был различен (рис. 9.3).

Обращает на себя внимание, что первое определение уровней гормонов (1–3-й дни жизни) обнаружило в группе больных с гипоэргическим вариантом сепсиса у 97,2% новорожденных низкие значения ТТГ или  $T_3$ , то есть исходно дети данной группы имели признаки «незрелости» щитовидной железы, очевидно являющиеся результатом тяжелого антенатального страдания. В группе больных с гиперэргическим вариантом такие дети составляли лишь 7,8%.

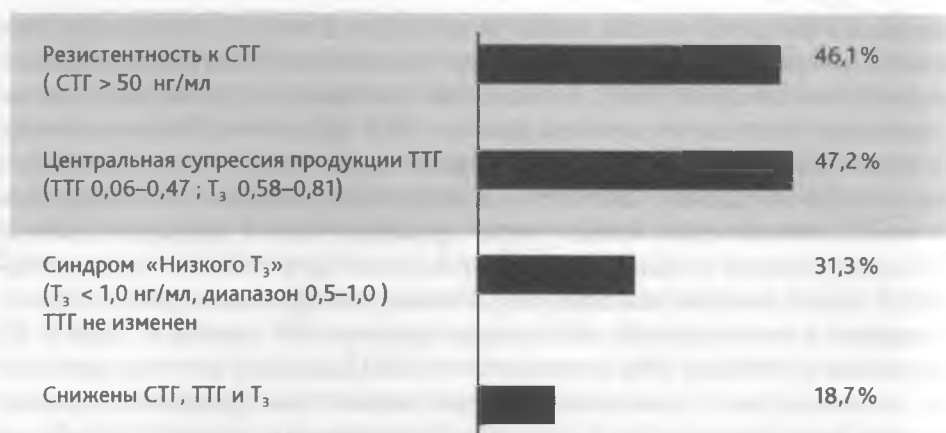


Рис. 9.2. Частота гормональных нарушений при гипотиреотическом варианте сепсиса

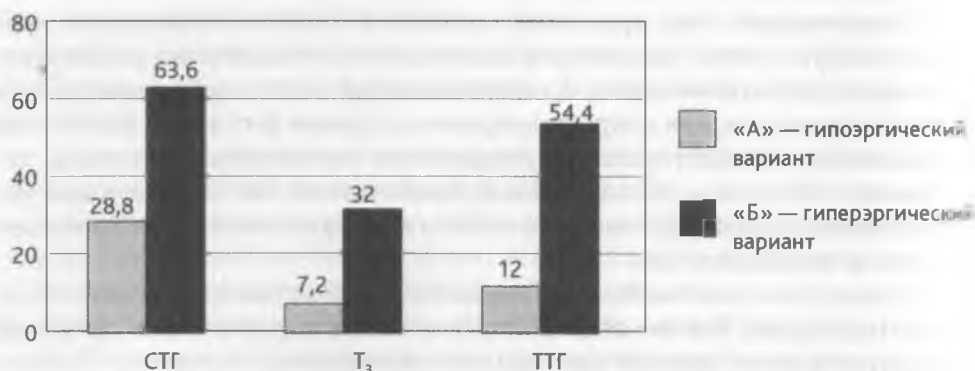


Рис. 9.3. Содержание СТГ, Т<sub>3</sub>, ТТГ при гипотиреотическом (вариант «А») и гиперэргическом (вариант «Б») неонатальном сепсисе (в сопоставимых единицах) (разгар процесса)

Гормональный профиль в разгар процесса при 2 вариантах течения неонатального сепсиса: гипотиреотического («А») и гиперэргического («Б») существенно отличался (рис. 9.3).

Ни у одного больного с вариантом «Б» — гиперэргическим не было выявлено низкого содержания трийодтиронина (Т<sub>3</sub>). В то время как при варианте «А» зарегистрированы (рис. 9.3):

- 1) синдром «низкого Т<sub>3</sub>» (Т<sub>3</sub> < 1,0 нг/мл, диапазон 0,5–1,0; ТТГ не изменен) — у 31,3 % детей.
- 2) центральная супрессия продукции ТТГ (ТТГ — 0,06–0,47 мМЕ/л; Т<sub>3</sub> — 0,58–0,81 нг/мл) имела место у 47,2 %.
- 3) Низкие уровни всех трех гормонов (СТГ, ТТГ, Т<sub>3</sub>) — у 18,7 % детей.
- 4) Резистентность к СТГ у 46,1 % детей данной группы (СТГ > 50 нг/мл; диапазон 51–135 нг/мл).

Таким образом, при гипозэргическом варианте сепсиса у подавляющего большинства детей имела место как дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы уже к моменту рождения, так и гипотиреозидизм септического генеза в разгар сепсиса. По нашему мнению, сниженная секреция ТТГ может быть в определенной мере связана с эффектом дофамина при длительной инотропной поддержке.

Дети с гиперэргическим вариантом характеризовались большей зрелостью оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. Эпизоды сниженного уровня ТТГ ( $< 1,7$  мМЕ/л) без снижения  $T_3$  отмечены у 34,6% детей данной группы. При гиперэргическом варианте 15,4% детей имели даже повышенный уровень  $T_3$  (более 2,8 нг/мл).

Другой особенностью данного варианта была высокая частота резистентности к гормону роста (СТГ  $> 50$  нг/мл; диапазон 51–135 нг/мл). Она отмечалась у 65,3% детей при варианте «Б» и лишь у 25,5% — при варианте «А». По нашим данным, повышенное содержание СТГ в начальной стадии сепсиса и прогрессивное его снижение в динамике, а также возрастание уровня  $T_3$  являются благоприятными признаками. Неблагоприятный исход коррелировал с низкими уровнями всех названных гормонов.

Выделенные нами, гиперэргический («А») и гипозэргический («Б»), варианты сепсиса отличаются по концентрации всех изученных гормонов. Полученные нами данные об исходно низких концентрациях ТТГ и  $T_3$ , низком уровне общего белка, низком IgG при гипореактивном варианте «А» указывают на незрелость системы гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа уже при рождении и предполагают несостоятельность механизмов иммунологической защиты и их гормонального обеспечения, что отличает эту группу от гиперэргического варианта «Б».

Гипотиреозидизм септического генеза, отмеченный нами только при гипозэргическом варианте, согласуется с представлением о повреждающем эффекте эндотоксина, в частности рецепторов для ТТГ на фолликулярных клетках щитовидной железы. В целом такой вариант сепсиса можно охарактеризовать как «дефицитный». Необходимо иметь ввиду не только дефицит гормонов и других белков, энергодифицит, но и дефицит лимфокинов вследствие лимфопении, а также возможный дефицит цитокинов моноцитарного происхождения.

У детей с гиперэргическим вариантом не отмечено признаков угнетения функции щитовидной железы как исходно, так и в ходе септического процесса.

Повышенную продукцию  $T_3$  (15,4% детей) мы наблюдали только при гиперэргическом варианте «Б». В этой же группе характерной чертой гормонального профиля был высокий базальный уровень СТГ.

Возможно, в формирование особенностей эндокринного статуса у новорожденных детей с гипозэргическим вариантом сепсиса вносят вклад генетические факторы. Весомым аргументом за эту взаимосвязь является высокая частота эндокринных расстройств и аллергических заболеваний у

матерей детей данной группы, хронических очагов инфекции у первобеременных женщин.

## Патология щитовидной железы у новорожденных

### Транзиторный гипотиреоз

Транзиторный гипотиреоз обнаруживается по результатам неонатального скрининга у 1–2 % новорожденных. У недоношенных детей частота его возрастает до 15 %, а у новорожденных гестационного возраста 28–32 нед. перенесших тяжелую гипоксию или гнойно-септическое заболевание, — до 75 % [30, 31].

Установлено, что транзиторный гипотиреоз более распространен в Европе (1 : 10 000), чем в США (1 : 50 000) [28]. По мнению некоторых авторов, это объясняется широким распространением йодного дефицита в Европейских странах [24, 71].

#### *Гипотироксинемия недоношенных*

Этот термин относится к патологии, возникающей у недоношенных новорожденных (особенно родившихся до 30 недель), у которых постнатальный подъем тироксина наименее выражен, а в первую неделю жизни происходит его падение ниже уровня концентрации в пуповинной крови. В последующие 3–6 недель происходит постепенное (в течение нескольких месяцев) повышение тироксина до концентраций, характерных для доношенных детей.

Транзиторная гипотироксинемия развивается у 85 % недоношенных детей. В типичных случаях  $T_4$  низкий, но  $sT_4$ ,  $T_3$  и ТТГ в пределах нормы (в отличие от транзиторного гипотиреоза, когда уровень ТТГ повышен). Причиной гипотироксинемии недоношенных считают функциональную незрелость гипоталамуса и недостаточный выброс ТРГ, а также снижение уровня ТСГ (вызванное голоданием, респираторным дистресс-синдромом и другими формами тяжелой перинатальной патологии) [26, 72].

Гипотироксинемия у недоношенных ассоциируется (даже с учетом поправки на другие перинатальные факторы риска) с увеличением смертности и заболеваемости в постнеонатальном периоде: увеличением длительности ИВЛ и кислородотерапии, увеличением частоты возникновения ВЖК, повреждений белого вещества мозга, ДЦП, задержек умственного развития. Однако не известно, является ли связь между низким уровнем  $T_3$  или  $T_4$  краткосрочной заболеваемостью, смертностью и долгосрочной инвалидностью причинной или отражает тяжесть заболевания (состояния) самих недоношенных детей [73].

В респираторной системе тиреоидные гормоны необходимы для нормального синтеза сурфактанта [74] и механизмов абсорбции внутриальвелярной жидкости [75, 76]. У недоношенных детей, с развившейся «болезнью гиалиновых мембран» определяется более низкий уровень  $T_3$  и  $T_4$ , чем в контрольной группе [77]. На деятельность миокарда тиреоидные гормоны оказывают положительный инотропный и хронотропный эффекты [78].



пренатальный уровень  $T_3$  и  $T_4$  и их постнатальное повышение имеют важное значение для сократимости и метаболизма сердечной мышцы [79]. У новорожденных, имеющих пороки сердца, требующих применения ИВЛ и других экстракорпоральных средств поддержания жизнедеятельности, уровень циркулирующих тиреоидных гормонов снижается [79]. Наконец, транзиторный гипотиреоз новорожденных (ТГН) ассоциирован с более поздним закрытием артериального протока [80].

По данным ряда observational исследований больших когорт новорожденных, было показано, что низкий уровень тиреоидных гормонов в первые недели жизни сочетался с худшим неврологическим развитием [72]. В раннем детстве (18–24 месяца) дети, имевшие ТГН, отличались большей частотой когнитивных расстройств, чем дети, не имевшие подобных нарушений. Среднее снижение в группе по шкале психического развития Bayley составило 6,8–8,3 пункта, что примерно соответствует половине стандартного отклонения [81], а у более старших детей отмечено снижение IQ на 8,3 пункта [82]. Эта закономерность сохранялась и после перерасчета с учетом различных антенатальных и неонатальных факторов риска, которые могли влиять на психическое развитие. Было показано, что эти когнитивные нарушения сохранялись с возрастом [42], и проблемы со школьным обучением у детей, перенесших ТГН, возникали чаще, чем в контрольной группе [83].

Риск моторных и неврологических нарушений при ТГН также оказался повышен [84]. Помимо нарушений психического развития, ТГН ассоциирована с риском возникновения детского церебрального паралича, частота которого для детей, перенесших тяжелую ТГН, увеличивается в 2–6 раз [85].

При обследовании когорты недоношенных детей, рожденных между 24-й и 35-й неделями беременности и развивших ТГН, было показано, что в 14 месяцев жизни у них по сравнению с контрольной группой были значимо снижены многочисленные показатели (например, общая и мелкая моторика, зрительно-пространственные способности, языковые навыки). Интересно, что, по данным указанных авторов, уровень свободного  $T_4$  на 2-й неделе жизни имел прогностическое значение в отношении развития многих из этих навыков, особенно языковых. То есть ТГН ассоциирована не только с общим снижением неврологического развития, но и с нарушением развития визуальных и лингвистических способностей. Тем не менее в настоящее время остается не вполне понятным вопрос, обусловлены ли эти нарушения непосредственно ТГН или ТГН является результатом других факторов, которые сами по себе приводят к указанным нарушениям развития [72].

*Необходима ли дотация гормонов ЩЖ недоношенным детям с гипотироксинемией?*

При низком уровне тироксина и стойком повышении уровня ТТГ, характерном как для преходящего, так и для необратимого гипотиреоза, лечение тироксином проводят до тех пор, пока не станет ясна природа гипотироксинемии. Однако надо ли назначать лечение при низком уровне тироксина в сочетании с нормальным уровнем ТТГ — вопрос спорный.

Начиная с 1980-х годов, ряд исследователей изучали влияние заместительной терапии  $T_4$  и/или  $T_3$  на психомоторное развитие недоношенных младенцев. Исходным посылом для этих исследований было изучение того, как заместительная терапия при ТГН отразится на заболеваемости (смертности) и неврологическом развитии детей. Необходимо заметить, что исследования, предпринятые в 1980-х годах, были выполнены в эру до использования сурфактанта и антенатального назначения глюкокортикоидов в рутинной клинической практике. Кроме того, исследования в первую очередь фокусировались не на неврологическом развитии детей, а на неонатальной смертности и заболеваемости [72].

В первом исследовании заместительной терапии при развившемся ТГН Schonberger et al. (1981) назначали каждому второму ребенку, родившемуся до срока 37 недель или весом менее 2200 г 25 мкг L  $T_4$  и 5 мкг L  $T_3$ . В результате смертность среди детей, получавших лечение статистически значительно уменьшилась (6,6% против 29%) [72].

Ряд исследований проанализировали последствия назначений левотироксина недоношенным детям независимо от концентрации в сыворотке у них тиреоидных гормонов [57]. Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (лечения тироксином 20 мкг/кг/день внутривенно, потом внутрь; с 1-го дня в течение двух недель) младенцев, родившихся на 25–30-й неделе беременности. Не доказано влияние на смертность, частоту возникновения респираторных осложнений, в том числе хронических заболеваний легких, ВЖК, ретинопатий недоношенных, показателей роста и нервно-психического развития (индекс Бейли) в 7 месяцев скорректированного возраста [40, 57].

В другом исследовании сравнивали лечение тироксином с лечением плацебо у недоношенных с 25–28 недель гестационного возраста и доказанной гипотироксинемией ( $T_4$  менее 4 мкг/дл (51,5 нмоль/л) и ТТГ менее 20 МЕ [58]. Младенцы получали плацебо или левотироксин 10 мкг/кг в день внутримышечно или перорально с 15-го дня до 7-й недели жизни. Не было никаких существенных различий в динамике набора веса, роста, росте окружности головы, частоте БЛД, ОАП, НЭК или ретинопатии недоношенных [40, 58].

В крупном исследовании van Wassenaer et al. (1997) 200 детей с 25–30 недель гестационного возраста получали левотироксин перорально 8 мкг/кг в день или плацебо с первых суток до 6 недель жизни. Не выявлено никакой связи между начальной концентрацией свободного  $T_4$  и конечным эффектом лечения. В 24 месяца жизни не было никакой разницы в показателях психомоторного развития. Когда исследователи проанализировали данные недоношенных, рожденных после 27 недель, то показатели нервно-психического развития детей, леченных левотироксином, были более высокими, чем в группе плацебо. Авторы предположили, что худшие результаты пролеченных детей с гестационным возрастом более 27 недель показывают потенциальное пагубное воздействие возможного состояния гипертиреоза у них [37, 40, 86].

В работе С. F. Crowther et al. (1997) было показано, что дородовое введение 200 мкг тиреотропин-рилизинг-гормона в дополнение к кортикостероидам женщинам с риском преждевременных родов, было связано с риском задержки двигательного и социального развития, сенсорными нарушениями у детей в возрасте 12 месяцев [87].

В 2003 году Biswas et al. провели рандомизированное исследование влияния терапии ТГ на исходы респираторных расстройств у 253 детей, рожденных раньше 30 недель гестации. Дети на протяжении первых 7 дней жизни получали либо плацебо, либо комбинацию L-T<sub>3</sub> в дозе 6 мкг/кг в день и гидрокортизон в виде постоянной внутривенной инфузии. В результате выяснилось, что в обеих группах прогноз частоты развития и тяжести респираторных расстройств не отличался [72]. В работе Wassenauer et al. было показано, что дети, рожденные ранее 28-й недели беременности, если они получали L-T<sub>4</sub>, имели стабильную среднесуточную ЧСС на протяжении первых 4 недель жизни, в отличие от младенцев, получавших плацебо, у которых происходило снижение ЧСС между 7-м и 14-м днями [72, 86, 88].

Результаты ранних исследований, изучавших неврологическое развитие, неоднозначны. Crowdhry et al. выявили статистически незначимое снижение психического развития (на 11,4 пункта) у детей, которые получали лечение, на 12-м месяце жизни, при этом в 24 месяца каких-либо отличий уже не было [72, 89]. Vanhole et al. показали, что у детей, получавших L-T<sub>4</sub>, происходило снижение на 5 пунктов по шкалам, оценивающим как двигательные, так и психические навыки, но эти изменения не были статистически значимыми [72, 57].

В исследование van Wassenauer et al. были включены 200 недоношенных младенцев, рожденных ранее 30-й недели беременности; половина из них получала 8 мкг/кг L-T<sub>4</sub> на протяжении 6 недель, другая половина — плацебо. Свободные и общие T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, fT<sub>3</sub>, ТТГ и тироксинсвязывающий глобулин определялись на 0, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42 и 56-е сутки после рождения, а неврологическое развитие оценивалось через 0,5; 1; 2; 5, 7 и 10 лет. Хотя статистически значимых отличий между двумя группами детей выявлено не было, при анализе выяснилось, что эффект терапии L-T<sub>4</sub> зависел от гестационного возраста недоношенных. В возрасте 2 лет у детей, рожденных до 27-й недели и получавших L-T<sub>4</sub>, индекс психического развития (MDI) был на 18 пунктов выше, чем в аналогичной группе недоношенных, получавших плацебо. В противоположность этому у детей, рожденных между 27-й и 30-й неделями, индекс MDI оказался на 10 пунктов ниже, чем у получавших плацебо. В возрасте 5 лет, у детей, рожденных до 27-й недели беременности, получавших L-T<sub>4</sub>, поведенческие и психические баллы были выше, чем у получавших плацебо, но эти отличия не были статистически значимы [72, 86, 88].

В группе детей, получавших L-T<sub>4</sub> и рожденных между 27-й и 29-й неделями, определялись лучшие показатели по двигательной шкале по сравнению с получавшими плацебо (2 % против 14 %, включая случаи ДЦП) [72, 97], но худшие по показателям когнитивного развития. В возрасте 10 лет оказалось, что получавшим плацебо и рожденным ранее 27 недель беременности в 5 раз чаще потребовалось специальное школьное обучение, по срав-

нению с получавшими L-T<sub>4</sub>, и этот феномен был инвертирован для детей, рожденных между 27-й и 29-й неделями беременности [72, 86, 88].

Результаты продолжающихся исследований, которые были организованы после широкого внедрения в клиническую практику искусственного сурфактанта, пока еще находятся в стадии анализа. В исследовании TPIIT при помощи различных неврологических визуализирующих методов будет оценено развитие головного мозга, а также развитие детей, рожденных раньше 28 недель беременности. В этом исследовании могут быть получены очень важные данные о влиянии ТГ на развитие головного мозга у недоношенных детей [90, 91].

Хотя ряд исследований, посвященных лечению ТНГ, свидетельствует о преимуществах назначения L-тироксина, ни одно из них не приводит конкретных доказательств необходимости терапии L-тироксином у всех глубоко недоношенных новорожденных. Тем не менее интересно заметить, что, по данным опроса неонатологов, примерно треть из них склонны назначать терапию L-T<sub>4</sub> при ТНГ, а 20 % делают это регулярно [92].

Выпущенные на сегодняшний день клинические рекомендации не поддерживают назначение препаратов тиреоидных гормонов детям со сниженным уровнем T<sub>4</sub>, за исключением тех случаев, когда имеется и повышенный уровень ТТГ. Неблагоприятные эффекты назначения L-тироксина могут быть обусловлены передозировкой, необоснованным назначением терапии и/или слишком длительным сроком лечения. Кроме того, необходимо учитывать и уровень потребления йода в популяции [58, 49, 93, 94].

Имеющиеся данные «не поддерживают профилактическое использование гормонов щитовидной железы у недоношенных детей для снижения уровня неонатальной смертности, заболеваемости новорожденных и улучшения результатов развития нервной системы» [40, 55].

Могут ли недоношенные получить недостающее количество тироксина с грудным молоком, пока не установлено [36].

### *Другие варианты транзиторного неонатального гипотиреоза*

*Изолированная гипертиреотропинемия* (повышенная концентрация ТТГ, обычно в пределах 20–50 мМЕ/л, при нормальном уровне T<sub>4</sub>) встречается редко. Если уровень ТТГ нарастает с течением времени, речь идет, по-видимому, о латентном гипотиреозе. В других случаях причины повышения уровня ТТГ остаются неясными. Уровень ТТГ в этих случаях нормализуется в течение 1-го года жизни.

*Транзиторный гипотиреоидизм* характеризуется снижением уровня T<sub>4</sub>, обычно не ниже 90–100 нмоль/л, и повышением ТТГ в пределах от 20 до 50 мМЕ/л в крови. У части детей можно определить небольшое увеличение щитовидной железы и легкие симптомы гипотиреоза. Первоначально у таких новорожденных диагностируют врожденный гипотиреоз, и дифференциальная диагностика возможна только в процессе наблюдения.

*Транзиторный гипотиреоз, вызванный тиреоид-блокирующими антителами*, встречается с частотой 1:50 000 живорожденных. Он наблюдается при

аутоиммунном заболевании ЩЖ матери. Антитела могут тормозить связывание ТТГ с рецепторами (ТТГ-связывающий ингибиторный иммуноглобулин — ТСИИ), тормозить ТТГ-опосредованный тиреоидный рост и блокировать действие ТТГ на функцию клеток. Антитела с блокирующими свойствами могут выявляться только у матери и иметь разрозненное или последовательное действие на плод и новорожденного, длительность которого составляет до 6–9 месяцев после рождения (в течение этого периода титр антител снижается). Такой же период длится и гипотиреоз. Концентрация  $T_4$ ,  $sT_4$ ,  $T_3$  низкая, ТТГ — повышена, ТСГ в норме, антитела могут выявляться и у матери, и у ребенка. Проба с ТРГ свидетельствует о повышенной реакции ТТГ.

**Влияние йода.** Как мы уже отмечали, транзиторный гипотиреоз более распространен в Европе (1 : 10 000), чем в США (1 : 50 000). Это объясняется широким распространением йодного дефицита в Европейских странах.

При транзиторном гипотиреозе вследствие влияния йодсодержащих дезинфицирующих растворов дети имеют низкий уровень  $T_4$ , повышенный ТТГ, повышение содержания йода в моче. Недоношенные дети необычайно восприимчивы к воздействию дефицита йода. У них имеется отрицательный баланс йода в первые 1–2 недели постнатальной жизни, особенно во время болезни. Рекомендуемая суточная доза йода составляет 15 мкг/кг в день для доношенных новорожденных и 30 мкг/кг в сутки для недоношенных детей. У детей, получающих парентеральное питание, потребление йода было всего 3 мкг/кг в сутки.

Прием беременной женщиной амиадарона может вызвать транзиторный гипотиреоз у новорожденного, приводящий к неврологическим нарушениям. Длительность воздействия препарата составляет 4–5 месяцев.

Проведены наблюдения за детьми, имевшими врожденные гемангиомы печени с усиленным синтезом фермента 3-йодотирониндейодиназы. У детей снижены концентрации  $T_4$ , повышены ТТГ и реверсивного  $T_3$ . Как правило, дети нуждаются в назначении высоких доз тироксина для поддержания эутиреоза [25, 26, 35, 36, 37, 95, 96].

## Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз — заболевание, обусловленное полным отсутствием или уменьшенной продукцией тиреоидных гормонов щитовидной железой или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Чаще всего он связан с нарушением развития щитовидной железы (дисгенезией), реже — нарушением биосинтеза гормонов ЩЖ (дизгормоногенезом). Эти два вида нарушений объединяют в группу первичного гипотиреоза (табл. 9.3). Вторичный (центральный) гипотиреоз обусловлен недостатком тиреотропного гормона (ТТГ). Врожденный дефицит ТТГ (мутации в гене, кодирующем субъединицу ТТГ $\beta$ ) крайне редко бывает изолированным и чаще всего связан с недостатком других гормонов гипофиза, то есть врожденным гипопитуитаризмом. «Периферический» гипотиреозидизм представляет собой отдельную категорию заболеваний, связанных с дефектами транспорта, метаболизма или активации гормонов щитовидной железы. Некоторые формы врожденно-

го гипотиреоза связаны с дефектами других органов и систем. Он классифицируется как синдромальный гипотиреозидизм, часто наблюдаемый у детей с синдромом Дауна, трисомией 18, дефектами нервной трубки, при ВПС, метаболических заболеваниях и расстройствах.

Общая частота состояний, которые приводят к стойкому гипотиреозу, составляет 1 на 3500–4000 живорожденных (табл. 9.3) [25, 35, 98, 28, 30, 31, 75].

Стойкая недостаточность тиреоидных гормонов, возникающая внутриутробно, приводит к [25, 35, 98, 28, 30, 31, 75]:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушению дифференцировки мозга и периферической нервной системы: уменьшению количества нейронов, недоразвитию некоторых отделов мозга, чаще мозжечка, зрительных и слуховых анализаторов, нарушению миелинизации нервных волокон;</li> <li>• снижению образования моноаминов, нейропептидов, нейромедиаторов, снижению количества рецепторов к катехоламинам, что сопровождается угнетением функции ЦНС</li> </ul>	<p>Эти изменения почти необратимы при позднем (после 3–4-недельного возраста) начале адекватной заместительной терапии</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижению образования энергии, синтеза белка, липогенеза и липолиза, глюконеогенеза, биосинтеза некоторых гормонов (соматотропин, глюкокортикоиды и др.), ферментов и гормонов печени, почек, ЖКТ;</li> <li>• накоплению муцина в тканях;</li> <li>• формированию задержки роста и дифференцировки скелета, снижению функциональной активности скелетных и гладких мышц, кроветворной системы, кожи, эндокринных желез, гуморального и клеточного иммунитета, активности ферментов печени, почек, ЖКТ</li> </ul>	<p>Изменения появляются еще внутриутробно, но даже при тяжелом гипотиреозе в первые дни жизни у ребенка обычно выражены слабо, поскольку компенсируются функцией плаценты</p>

### Эпидемиология

Сведения, приводимые в литературе, о частоте встречаемости врожденного гипотиреоза значительно разнятся.

До начала программы скрининга новорожденных, частота его составляла 1 : 7000–10 000 живорожденных. Как правило, это были дети уже с клиническими проявлениями данного заболевания. С появлением скрининга его частота увеличилась и стала составлять: 1 : 3000–4000 детей. По мере накопления данных скрининга стало понятно, что частота врожденного гипотиреоза варьирует в зависимости от географического положения региона. Так, французские исследователи сообщают о частоте 1 : 10 000, в то время на греческой части Кипра заболевает один из 800 детей [99].

Недавно продемонстрировано, что в США заболеваемость увеличилась с 1 : 4094 в 1987 году до 1 : 2372 в 2002 году. Причины увеличения заболеваемости не ясны, но Т. Cameo et al. предполагают, что это обстоятельство связано с изменением стратегии скрининга [100]. Указанные авторы также выявили гендерные различия: мальчики (1 : 1763), по крайней мере в Нью-Йорке, заболевают чаще девочек (1 : 1601). Кроме того, гораздо выше заболеваемость у детей выходцев из Азии (1 : 1016), у близнецов (1 : 876), детей родившихся от многоплодной беременности (1 : 575) и т. д.

# Формы врожденного гипотиреоза (сводные литературные данные)

Формы	Причины	Особенности
<b>Первичный гипотиреоз (частота 1:3800–1:4000)</b>		
Дисгенезия ЩЖ (85–90% всех случаев врожденного гипотиреоза)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аплазия.</li> <li>• Гипоплазия.</li> <li>• Эктопия щитовидной железы</li> </ul>	<p>Как правило, спорадическое состояние, но наблюдаются и семейные случаи.</p> <p>У детей нет зоба. Снижены уровни <math>T_4</math>, <math>sT_4</math>, <math>T_3</math>, повышен ТТГ, нормальный уровень ТСГ, отсутствует или эктопический захват радиоактивного йода ЩЖ.</p> <p>Повышен ответ на ТРГ через 30 мин.</p> <p>Уровень тироглобулина будет низким при агенезии или дефекте синтеза тироксина, и повышенным при дисгенезии ЩЖ</p>
Нарушения синтеза $T_4$ и $T_3$ (10% всех случаев врожденного гипотиреоза)	<p>Гены, контролирующие синтез гормонов ЩЖ, картированы на 1-й и 22-й хромосомах.</p> <p>Заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение органификации йода (часто);</li> <li>• снижение чувствительности к ТТГ (редко);</li> <li>• нарушение транспорта йодидов (редко);</li> <li>• нарушение синтеза или транспорта тиреоглобулина (редко);</li> <li>• нарушение дейодирования тирозинов (редко)</li> </ul>	<p>Обычно наблюдается зоб.</p> <p>Ультразвуковое обследование выявляет ткань железы.</p> <p>Имеются низкие уровни <math>T_3</math>, <math>T_4</math>, <math>sT_4</math>, тироглобулина. ТСГ в норме.</p> <p>Повышен ответ на ТРГ через 30 мин.</p> <p>Синдром Пендред — это дефект органификации, связанный с нейросенсорной глухотой</p>

Таблица 9.3 (окончание)

Формы	Причины	Особенности
<b>Вторичный и третичный гипотиреоз</b> <b>(5 % всех случаев первичного врожденного гипотиреоза, частота 1 : 50 000–1 : 100 000)</b>		
<p>Снижение функции ЩЖ вследствие недостаточности ТТГ гипофиза (вторичный гипотиреоз) или ТРГ (третичный гипотиреоз) как следствие аплазии или гипоплазии гипофиза или гипоталамуса, кровоизлияния, ишемии гипоталамо-гипофизарных отделов мозга</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипопитуитаризм (дефицит ТТГ в сочетании с дефицитом других тропных гормонов гипофиза).</li> <li>• Изолированный дефицит ТТГ (генетически обусловленный дефект синтеза ТТГ)</li> </ul>	<p>Зоб не встречается. Уровни <math>T_4</math>, <math>cT_4</math>, <math>T_3</math> низкие. Уровень ТТГ низкий (ниже 0,5 мМЕ/л), ТСГ нормальный. Ответ на инфузию ТРГ низкий или задержан. Как правило, имеется недостаточность и других тропных гормонов гипофиза, нередко в сочетании с пороками развития лица, сердца, ЖКТ и др. Вторичный гипотиреоз характеризуется менее отчетливой клинической картиной, чем первичный. В клинической картине на первый план выступают признаки дефицита других тропных гормонов, особенно гормона роста</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенные уровни ТТГ и <math>T_4</math> характерны для варианта врожденного гипотиреоза с высокой резистентностью клеток-мишеней к тиреоидным гормонам.</li> <li>• Повышение концентрации ТТГ при нормальных уровнях <math>T_3</math> и <math>T_4</math> бывает при редкой (1 : 20 000 новорожденных) генетически обусловленной форме врожденного гипотиреоза — снижении чувствительности тиреоцитов к ТТГ. Клиники гипотиреоза нет. Нормализация показателей происходит к 9–12-месячному возрасту.</li> <li>• Дефицит тироксинсвязывающего глобулина характеризуется снижением уровня общего <math>T_4</math> при нормальной концентрации ТТГ и <math>T_3</math> в крови. Это наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой (частота 1 : 5000 новорожденных). Уровень <math>cT_4</math> нормальный, клинические проявления гипотиреоза отсутствуют.</li> <li>• Содержание <math>T_4</math> в крови может быть нормальным или сниженным при любой форме врожденного гипотиреоза</li> </ul>		



### **Клиническая картина**

У большинства новорожденных при рождении клиника гипотиреоза отсутствует. По нашему мнению, связано это с двумя обстоятельствами. Во-первых, как мы уже указывали, материнские гормоны даже на поздних сроках беременности проникают через плаценту, и в пуповинной крови, по данным некоторых исследователей [101], содержится от 25 до 50 % гормонов материнского происхождения. Это обеспечивает с одной стороны защитный эффект, особенно для мозга, а с другой — отсутствие клинической картины.

Во-вторых, большинство случаев врожденного гипотиреоза обусловлено не полным отсутствием синтеза гормонов, соответственно выраженность симптомов будет зависеть от причины и тяжести гипотиреоза:

- Если явные симптомы отмечаются уже на первой неделе жизни, можно заподозрить тяжелую форму гипотиреоза вследствие аплазии или резкой гипоплазии ЩЖ.
- Гипотиреоз вследствие умеренной гипоплазии, эктопии щитовидной железы или нарушений гормоногенеза может не иметь клинических проявлений в период новорожденности и даже проявиться после 2–6-летнего возраста.
- Стертая клиническая картина врожденного гипотиреоза может быть обусловлена грудным вскармливанием (грудное молоко содержит довольно значительное, но недостаточное для полной компенсации количество тиреоидных гормонов) [25, 35, 27, 98, 28, 30, 31, 75].

Чаще всего, *клиническая картина* врожденного гипотиреоза у новорожденных развивается постепенно и далеко не у всех детей отчетливо проявляется в периоде новорожденности. Хотя во многом «яркость» клинической картины определяется концентрацией тиреоидных гормонов в крови новорожденного (табл. 9.4).

Как правило, у детей имеются особенности течения антенатального периода. 20 % новорожденных рождаются от перенесенной беременности [35]. Иногда у матерей имеются аутоиммунные заболевания ЩЖ или диета с йодной недостаточностью (чаще в эндемических районах).

Примерно 1/3 детей имеет вес при рождении более 90 перцентиля. После выписки из роддома дети с врожденным гипотиреозом ведут себя очень тихо, длительно спят. Иногда у них отмечается хриплый крик, запоры. Наиболее частым клиническим симптомом является длительная (более трех недель) гипербилирубинемия, обусловленная недостаточностью печеночной глюкуронилтрансферазы [35, 103]. При осмотре часто выявляются: пупочная грыжа, макроглоссия, бледная, «холодная» кожа [103]. Поскольку гормоны щитовидной железы участвуют в процессах формирования и созревания костей, то у больных может наблюдаться увеличение размеров большого родничка и отсутствие бедренных эпифизов, что хорошо видно на рентгенограмме (рис. 9.4).

Типичный вид ребенка с врожденным гипотиреозом представлен на рисунке 9.5.

Таблица 9.4

**Клиническая симптоматика у больных с врожденным гипотиреозом, в зависимости от начального уровня  $T_4$  [102]**

Признаки	Группа 1 (n = 215); Начальный уровень $T_4 \leq 30$ нмоль/л; (%)	Группа 2 (n = 215); Начальный уровень $T_4 \leq 40$ нмоль/л; (%)
Длительная желтуха	59	33**
Сложности вскармливания	35	16**
Летаргия	34	14**
Пупочная грыжа	32	18*
Макроглоссия	25	12*
Запоры	18	10
«Холодная», бледная кожа	18	10
Гипотермия	3	3
Аномальный крик	7	6
Отеки	5	3
Специфический «гипотиреотидный» вид	6	2
Гипотония	3	3
Отсутствие клинической симптоматики	16	33**

\*\* —  $p < 0,001$ , \* —  $p < 0,01$

Как мы уже отмечали, врожденный гипотиреоз часто сочетается с другими наследственными мальформациями. Так, J. S. Bamforth et al. обследовали 1420 детей с врожденным гипотиреозом [104]. У 8,4% из них были выявлены пороки других органов и систем. Наиболее часто отмечены врожденные пороки сердца и мочеполовой системы [75, 106].

Сочетается врожденный гипотиреоз и с генетическими заболеваниями. Одним из наиболее частых и известных является синдром Pendred'a. В структуру синдрома входят нейросенсорная глухота, гипотиреоз и зоб. Ген находится на 7q22-q31 и кодирует белок пендрин, являющийся трансмембранным транспортером хлорида и йодида, экспрессированным в клетках щитовидной железы и внутреннего уха [107]. Мутации в тиреоидном факторе транскрипции 2 (TTF-2) являются причиной Bamforth-Lazarus синдрома, включающего дисгенезию ЩЖ, атрезию хоан, «волчью пасть» (рис. 9.6).

Мутации в тиреоидном факторе транскрипции 1 (TTF-1/Nkx-2.1) приводят к дыхательной недоста-



**Рис. 9.4. Рентгенограмма бедренных костей ребенка с врожденным гипотиреозом**



**Рис. 9.5. Внешний вид ребенка с врожденным гипотиреозом**

3-месячный ребенок с корригированным врожденным гипотиреозом; А — гипотония, макроглоссия, пупочная грыжа; В — специфический вид лица, макроглоссия, кожные пятна; С — вздутие живота, пупочная грыжа

точности (он регулирует формирование легких, в частности эпителиальных клеток), неврологическим расстройствам, доброкачественной наследственной хорее и атаксии [42, 52, 105].

В эту же группу заболеваний входит синдром Kocher–Debre–Semelaigne, проявляющийся проксимальной мышечной гипотонией, ассоциированной с гипертрофией мышц. Некоторые другие наследственные синдромы, включающие врожденный гипотиреоз представлены в таблице 9.5.

По степени выраженности клинико-биологических нарушений гипотиреоз может быть латентным или субклиническим (клинические проявления отсутствуют, уровни  $T_4$  и  $T_3$  нормальные, уровень ТТГ повышен  $>10$  мЕД/л); манифестным (имеются клинические признаки гипотиреоза, обусловленные низким содержанием  $T_4$  и  $T_3$  в крови и тканях) с оценкой компенсации (компенсированный и декомпенсированный) и осложнений (например, выпот в полости перикарда).

Заподозрить врожденный гипотиреоз на основании клинических признаков удается не более чем у 5 % больных. Клинические симптомы болезни



Рис. 9.6. Пороки развития у ребенка с синдромом Bamforth-Lazarus [107]

Таблица 9.5

## Клинические проявления гипотиреоза у детей [108]

Симптомы	Новорожденные	Дети грудного возраста и первых лет жизни (врожденный гипотиреоз)	Дети и подростки (приобретенный гипотиреоз)
Рост	Средний. Признаки незрелости новорожденного при доношенной беременности	Задержка роста, диспропорциональное телосложение (короткие конечности с широкими кистями и стопами, относительно крупные туловище и голова)	Задержка роста
Вес	Средний или выше среднего	Плохие прибавки в массе тела	Избыточный вес (не всегда)
Аппетит	Снижен		
Психика, поведение	Сонливость, редкий плач, вялое сосание	Вялость, сонливость, задержка психического развития, умственная отсталость	Слабость, утомляемость, сонливость «оглушенность». Плохая успеваемость в школе. Снижение памяти
Нервная система	Синдром угнетения ЦНС	Атаксия, нарушения координации движений, пирамидные симптомы (спастическая диплегия), нейросенсорная тугоухость и косоглазие	Замедленная речь, неловкость движений
ЖКТ	Позднее отхождение мекония, вздутый живот	Метеоризм, запоры	Запоры

Таблица 9.5 (окончание)

Симптомы	Новорожденные	Дети грудного возраста и первых лет жизни (врожденный гипотиреоз)	Дети и подростки (приобретенный гипотиреоз)
Кожа	Бледная, с «мраморностью», суховатая; легко возникает цианоз, длительная желтуха. Поздно отпадает пупочный канатик, пупочная ранка заживает медленно	Бледная, сухая, шелушащаяся, холодная	Бледная, сухая, грубая, холодная
Терморегуляция	Плохо удерживают тепло, легко охлаждаются	Гипотермия (холодные кисти, стопы)	Зябкость, непереносимость холода, гипотермия
Подкожная клетчатка	Отечные лицо, губы, веки, надключичные ямки, тыльные поверхности кистей и стоп		
Придатки кожи	Не изменены	Ломкие, сухие, тусклые волосы	Волосы сухие, тусклые, выпадают
Лицо	Одутловатое; полуоткрытый рот с широким «распластанным» языком, увеличенные в размерах язык и губы	Одутловатое; переносица широкая плоская или впалая, гипертелоризм, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком; тупой, сонный взгляд	Одутловатое; отечный язык с отпечатками зубов; безразличный взгляд
Кости, хрящи	Окружность головы увеличена, сагиттальный шов, малый родничок открыты	Голова гидроцефальной формы, большой родничок открыт. Остеохондропатия головки бедренной кости	Артралгии, выпот в полости суставов
Сердце	Изменения не типичны, но нередко выявляют тенденцию к брадикардии	Границы расширены, тоны сердца приглушенные, брадикардия, АД снижено	Может быть перикардиальный выпот
Мышцы	Гипотония, расхождение прямых мышц живота, пупочная грыжа		Гипотония
Голос	Хриплый, низкий, грубый		
Зоб	Нет	Редко	Нередко
Лабораторные показатели			
ЭКГ	Чаше не изменена	Снижение вольтажа зубцов (уплощение зубца Т) на ЭКГ, брадикардия	
Общий анализ крови	Нормохромная нормоцитарная анемия		
Биохимический анализ крови	Чаше не изменен	Гиперхолестеринемия	
Рентгенограмма лучезапястных суставов	Исследование не проводят	Задержка появления ядер окостенения (после 3-месячного возраста). Дисгенезия (зернистость) эпифизов из-за неравномерной их оссификации	

у новорожденных незначительны, неспецифичны, что может быть обусловлено защитным действием материнских гормонов, нормальным уровнем  $T_4$  на фоне сниженного уровня  $T_4$ . Наиболее надежным методом диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных является исследование содержания тиреоидных гормонов в крови.

Поскольку гипотиреоз у новорожденных имеет очень слабые клинические проявления, а также из-за того, что умственную отсталость можно предотвратить лишь ранним лечением, проводят *скрининг* всех новорожденных на гипотиреоз (рис. 9.7). В настоящее время в развитых странах мира ранняя диагностика врожденного гипотиреоза строится на базе лабораторных скрининг-программ, включающих исследование ТТГ и  $T_4$  у всех новорожденных детей. Как пример, приводим алгоритм скрининга, принятый в Украине.

*Скрининг врожденного гипотиреоза (согласно приказу МОЗ Украины № 254/27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»):*

1-й этап. Забор крови (ТТГ скрининг) у доношенных проводят 4–5-й день от рождения, у недоношенных — на 7–14-й день:

- **$ТТГ < 20$  мЕд/л** — вариант нормы
- **При  $ТТГ > 20$  мЕд/л** проводят повторное исследование того же образца крови.
  - а. Если  $ТТГ > 50$  мЕд/л — вероятный гипотиреоз,
  - б. Если  $ТТГ > 100$  мЕд/л — гипотиреоз, требует лечения.
- **При  $ТТГ 20–50$  мЕд/л** — повторное исследование того же образца крови, при сохранении высокого ТТГ — исследование ТТГ и  $T_4$  в сыворотке крови.
  - а. При  $ТТГ 10–20$  мЕд/л и  $T_4 < 120$  нмоль/л — срочно назначаются тиреоидные препараты.
  - б. При  $ТТГ 20–50$  мЕд/л и  $T_4 > 120$  нмоль/л — лечение не назначается, повторное исследование ТТГ и  $T_4$  — через 7 и 30 дней. В случае нарастания уровня ТТГ — назначается заместительная терапия.
- **При  $ТТГ 50–100$  мЕд/л** — высокая вероятность наличия врожденного гипотиреоза. Проводят повторное исследование ТТГ и  $T_4$  из того же образца крови и в сыворотке крови, взятой у ребенка амбулаторно. Сразу, дожидаясь результатов, назначают лечение тиреоидными препаратами.
  - а. В случае, если показатели ТТГ и  $T_4$  оказались нормальными — лечение прекращают.
  - б. Если ТТГ превышали норму — лечение продолжают под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.
- **При  $ТТГ > 100$  мЕд/л** — срочно сообщают в поликлинику по месту проживания ребенка. Проводят повторный забор крови для исследования ТТГ и  $T_4$  в сыворотке крови. Сразу (не дожидаясь результатов) назначают лечение тиреоидными препаратами.

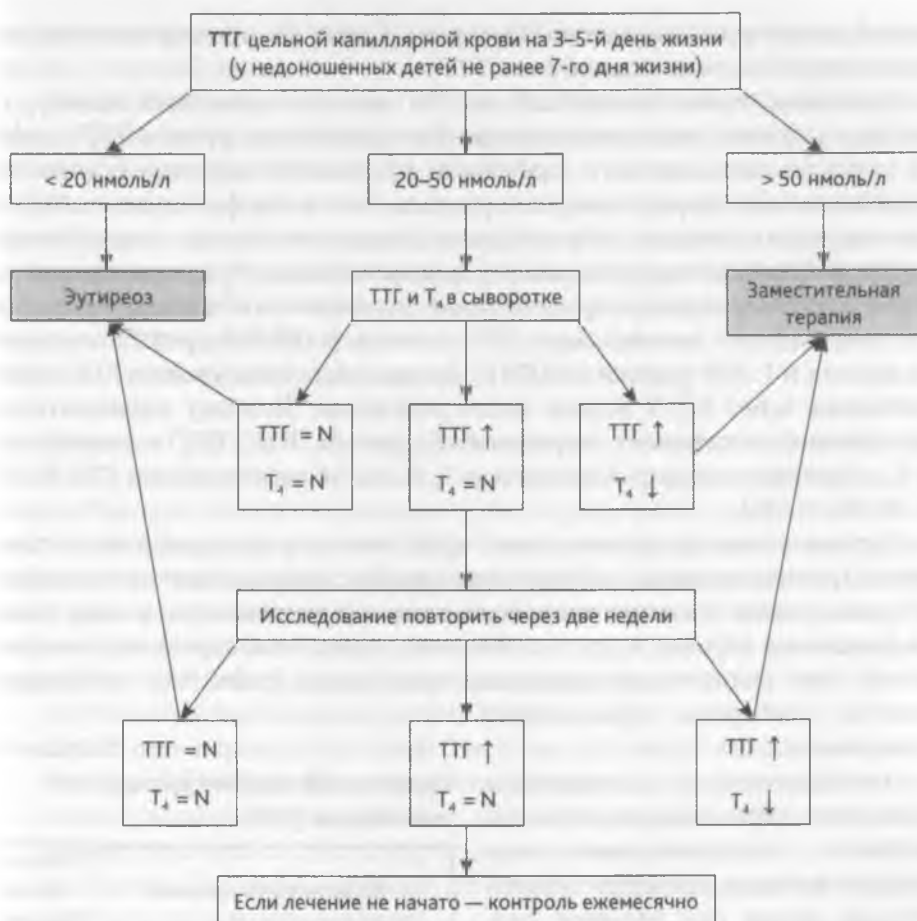


Рис. 9.7. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз [258]

Диагноз первичного врожденного гипотиреоза подтверждается при наличии сниженной концентрации  $T_4 < 120$  нмоль/л и повышенного уровня  $ТТГ > 20$  мЕд/л

а. Если показатели  $ТТГ$  и  $T_4$  оказались нормальными — лечение прекращают.

б. Если  $ТТГ$  превышали норму — лечение продолжают под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.

**NB!** Обращаем внимание на два обстоятельства. Во-первых, что в цельной крови концентрация  $ТТГ$  в два раза выше, чем в сыворотке. Во-вторых, у некоторых детей в первые несколько дней жизни,  $ТТГ$  может достигать концентрации до 35–39 мЕд/л, связанной с гормональным «всплеском» после рождения.

Контрольные заборы крови ( $ТТГ$ ,  $T_4$ ,  $T_3$ ) проводят через 2 недели и 1,5 месяца от начала заместительной терапии. Ориентироваться у детей до 1 года следует на уровень  $T_4$ . Адекватной считается доза L-тироксина, при

которой достигается нормальный уровень  $T_4$  или  $sT_4$  при нормальных или относительно высоких показателях ТТГ.

Скрининг, ориентированный на ТТГ как на первичный маркер, не выявляет случаев гипотироксинемии без повышения уровня ТТГ: дефицит тироксинсвязывающего глобулина; вторичный гипотиреоз (при подозрении на эту форму следует провести тесты на функцию гипофиза и использовать методы визуализации головного мозга); транзиторную неонатальную гипотироксинемия у недоношенных. У новорожденных с ОНМТ возможен вариант врожденного гипотиреоза с гипотироксинемией и замедленным повышением ТТГ (частота 1:100 000 среди всех новорожденных и 1:300 у детей с ОНМТ), когда повышение уровня ТТГ может отмечаться через 2,5–7 недель после рождения. Поэтому скрининговые исследования показывают нормальный уровень ТТГ, ТСГ и сниженный  $T_4$ ,  $T_3$ . Скрининг следует повторять в 2, 6, 10, 14 недель жизни [25, 35, 27, 98, 28, 30, 31, 75].

Скрининговые программы могут пропускать случаи врожденного гипотиреоза (ранняя выписка, лабораторная ошибка, неправильно взятые образцы крови, тяжело больные новорожденные, недоношенность, низкая масса при рождении, перевод в другую больницу или смена адреса жительства), поэтому при клинических признаках гипотиреоза (табл. 9.6), необходимо провести повторное гормональное обследование.

Необходимым и достаточным показанием для начала терапии гипотиреоза у новорожденного или грудного ребенка является субклиническая форма при наличии биохимических признаков заболевания. В этом случае другие дополнительные исследования могут быть проведены позже, на фоне терапии (за исключением скинтиграфии, поскольку прием тиреоидного гормона блокирует поглощение изотопа щитовидной железой).

Обязательные исследования: общий анализ крови, липидный профиль крови, ЭКГ, ЭхоКГ, визуализация щитовидной железы при УЗИ, гормональная диагностика (ТТГ,  $T_4$ ,  $sT_4$ ,  $rT_3$ , ТСГ, тироглобулина, уровней тиреоид-блокирующих антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, при необходимости

Таблица 9.6

#### Клинический скрининг врожденного гипотиреоза [337]

Клинический признак	Количество баллов*
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол (соотношение девочек к мальчикам 2:1)	1
Бледность, «мраморность» кожи	1
Макроглоссия	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха более 3 нед.	1
Шелушение и сухость, гипотермия кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность более 40 нед.	1
Масса тела при рождении более 4000 г	1

\* При сумме более 5 баллов возникает подозрение на наличие врожденного гипотиреоза



дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипотиреоза — проба с тиролиберином).

*Дифференциальный диагноз* проводят с болезнями, сопровождающимися энцефалопатией, пролонгированной желтухой, врожденным стридором, болезнью Гиршпрунга [25, 27, 28, 30, 31].

Поскольку основным в подтверждении диагноза является лабораторное обследование, то оно обязательно должно проводиться при малейших клинических признаках гипотиреоза. Оценивая уровень общих  $T_4$  и  $T_3$ , необходимо учитывать, что он может изменяться при патологии связывающих белков, симулируя заболевания щитовидной железы. Предпочтительнее определение свободных фракций ( $cT_4$  и  $cT_3$  или только  $cT_4$ ).

*Лечение.* При любой форме врожденного гипотиреоза проводят заместительную терапию тиреоидными гормонами. Первоочередная цель — как можно быстрее повысить уровень  $T_4$  до нормы, чтобы предотвратить или свести к минимуму поражение ЦНС. Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов (L-тироксин, трийодтиронин) назначается независимо от уровня поражения и причины, вызвавшей синдром гипотиреоза. В настоящее время наиболее распространенный препарат для заместительной терапии — тироксин (L-тироксин, левотироксин).

Согласно рекомендациям NeoFax (2010):

- Начальная пероральная доза: 10–14 мкг/кг массы тела через каждые 24 часа (37,5–50 мкг для среднего доношенного ребенка). Доза постепенно увеличивается по 12,5 мг. (Дозы приведены в таблице 9.7. Повышение дозы при поздно начатом лечении: первоначальная — 10–15 мкг/сут, далее, 3–5 дней, повышая до полной терапевтической.) Округлять всегда в сторону повышения.
- Начальная внутривенная доза: 5–8 мкг/кг каждые 24 часа. У детей с субклиническим гипотиреозом доза может быть в 1,5–2 раза ниже.
- Показания: лечение гипотиреоза.
- Мониторинг. Через две недели после начала лечения концентрация левотироксина ( $T_4$ ) в сыворотке должна быть на верхней границе нормы (10–16 мкг/дл). Такой уровень следует поддерживать в течение первого года жизни. Концентрация трийодтиронина ( $T_3$ ) в сыворотке должна быть в пределах нормы (70–220 нг/дл), по сравнению с начальным уровнем должна снизиться концентрация ТТГ. Через 12 недель лечения концентрация ТТГ в сыворотке должна быть в пределах нормы (менее 15 мЕд/л). Концентрации  $T_4$  и ТТГ должны контролироваться

Таблица 9.7

Суточная доза L-тироксина

Возраст	Суточная доза, мкг/кг
Недоношенные	8–10
0–3 мес.	10–15
3–6 мес.	8–10
6–12 мес.	6–8
1–3 года	4–6

в возрасте двух недель, затем каждые 1–2 месяца и через две недели после любого изменения дозы.

- Контроль симптомов гипотиреоза: сонливость, плохой аппетит, запор, перемежающийся цианоз, длительная желтуха новорожденных.
- Контроль симптомов гипертиреоза: гиперреактивность, нарушения сна, тахикардия, одышка, лихорадка, экзофтальм и зоб. Периодически оценивается рост, развитие и костный возраст.
- Побочные действия/меры предосторожности. Длительное применение слишком высоких доз может вызвать краниосиностоз и ускорение костного созревания.
- Фармакология. В тканях за счет отщепления йода  $T_4$  превращается в активный метаболит —  $T_3$ .  $T_3$  и  $T_4$  элиминируются в равной пропорции с мочой и калом. Клинический эффект сохраняется в течение одной недели после прекращения терапии. Биодоступность пероральной суспензии левотироксина составляет 50–60%. Клинический эффект пероральных препаратов наступает через 3–5 дней, при внутривенном введении клинический эффект наблюдается через 6–8 часов.
- Особые указания/приготовление. Суспензия приготавливается из размельченных таблеток с разведением в небольшом объеме воды, материнского молока или несоевой молочной смеси (смеси, которые содержат сою или сульфат железа, нарушают абсорбцию тироксина). Использовать сразу после приготовления.
- Назначается сразу полная заместительная доза (табл. 9.7).
- Контроль ТТГ (при первичном гипотиреозе) или  $sT_4$  (при вторичном гипотиреозе) проводится: на этапе подбора дозы — 1 раз в 1 мес, в дальнейшем, при достижении компенсации (ТТГ — 0,5–2,0 мЕд/л), — 1 раз каждые 6 месяцев. Критерии эффективности лечения: отсутствие клинических признаков болезни, нормальные темпы роста и полового созревания, ТТГ 0,5–2,0 мЕд/мл, но не более 10 мЕд/л.  $T_4$  в сыворотке крови — 130–150 нмоль/л. Лечение проводится пожизненно.
- Появление симптомов гипертиреоза при приеме низких доз препарата, скорее всего, свидетельствует об отсутствии врожденного гипотиреоза. Такие больные обязательно должны быть обследованы в специализированном эндокринологическом отделении как на фоне лечения, так и после его отмены.
- Наблюдение за больными с врожденным гипотиреозом включает регулярный осмотр эндокринолога с оценкой параметров физического развития, костного возраста, уровней ТТГ и тиреоидных гормонов в крови с коррекцией при необходимости доз тиреоидных препаратов. Показано наблюдение невропатолога, а в дальнейшем — психолога, логопеда.

**Прогноз.** Отсутствие терапии при наличии у больного врожденного гипотиреоза приводит к серьезной неврологической инвалидности, в том числе умственной отсталости, слуховой дисфункции, спастической диплегии. Правильно проводимая, начатая до 3–4-недельного возраста заместительная

терапия обеспечивает в дальнейшем нормальное физическое и умственное развитие. Однако до 10 % младенцев при вовремя начатом лечении имеют долгосрочные проблемы (незначительный познавательный дефицит, ограничения зрительно-пространственных представлений, внимания и памяти) [25, 28, 30, 31, 75].

### Аутоиммунный транзиторный гипертиреоз новорожденных

Гипертиреоз новорожденного (неонатальный тиреотоксикоз) составляет приблизительно 1 % от всех случаев гипертиреозов, встречающихся у детей.

*Причины* [25, 28, 109, 30, 110]:

1. Неонатальный тиреотоксикоз почти всегда является транзиторным и обусловлен трансплацентарным переносом антител из крови матерей, страдающих диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. Среди детей, рожденных матерями, имеющими диффузный токсический зоб, 1–5 % имеют проявления гипертиреоза (аутоиммунный транзиторный гипертиреоз).
2. Редкий неиммунный гипертиреоз новорожденных вследствие мутации и активации рецептора ТТГ — спорадические случаи или аутосомно-доминантный вариант. Может наблюдаться большая изменчивость в возрасте начала и тяжести клинических проявлений. Гипертиреоз сохраняется более года. Тиреоидстимулирующие антитела в крови у ребенка и матери отсутствуют. Лечение при тяжелом течении состоит в почти полной тиреоидэктомии и абляции оставшейся ткани щитовидной железы радиоактивным йодом.

Обе формы неонатального гипертиреоза могут привести к долгосрочным неврологическим последствиям.

*Патогенез* аутоиммунного транзиторного гипертиреоза [25, 27, 28, 109, 29, 94, 30, 110]:

1. Нарушение функции щитовидной железы является следствием трансплацентарного перехода тиреоид-стимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ) и тиротропин-связывающего ингибиторного иммуноглобулина (ТСИИ) в основном в течение последнего триместра беременности. Поскольку переходят через плаценту и стимулирующие и блокирующие антитела, у детей может вначале наблюдаться гипотиреоз, а позднее — тиреотоксикоз. Начальный гипотиреоз может быть также следствием трансплацентарного перехода пропилтиоурацила или метимазола (транзиторный неонатальный гипотиреоз встречается в 0,5–5 % беременностей, если мать принимала анти tireоидные препараты; анти tireоидные препараты имеют короткую продолжительность действия — от 24 до 48 часов).
2. Гипертиреоз новорожденных, как правило, является следствием активной болезни у матери (диффузного токсического зоба, аутоиммунного тиреоидита), но может наблюдаться и при неактивном течении заболевания вследствие постоянного влияния антител.

3. Высокий риск развития неонатального тиреотоксикоза имеется у новорожденных, чьи матери имели высокие уровни антитиреоидных антител во время беременности, клинические проявления тиреотоксикоза в третьем триместре, необходимость приема тиамида в третьем триместре, семейный анамнез мутации рецептора ТТГ, а также при признаках тиреотоксикоза плода.
4. Определение уровней антитиреоидных антител беременной может прогнозировать возможность тиреотоксикоза у плода и новорожденного. Если уровень ТСИ больше 300 %, или уровень ТСИИ превышает 30 % от контрольных значений, состояние плода должно тщательно контролироваться, проводится УЗИ-контроль и мониторинг сердцебиений плода каждые 2 недели. Материнский гипертиреоз может привести к неблагоприятным исходам у плода/новорожденного в результате: 1) неконтролируемого материнского гипертиреоза (без высокого уровня ТСИ) и 2) трансплацентарного прохождения ТСИ. При неконтролируемом материнском гипертиреозе увеличивается риск мертворождений, ЗВУР и недоношенности.
5. Скрининг новорожденных на предмет обнаружения гипертиреоза не эффективен, так как во время его проведения новорожденный может находиться в гипотиреоидном, гипертиреоидном или эутиреоидном состоянии в зависимости от интенсивности прохождения через плаценту антитиреоидных препаратов, ТСИ и ТТГ-блокирующих антител.
6. Первоначальная оценка детей с риском неонатального гипертиреоза должна включать в себя клинический осмотр и измерение уровня материнских ТСИ или ТСИИ. Ребенку, родившемуся от матери, у которой уровни ТСИ или ТСИИ неизвестны, необходимо определить уровни  $T_4$  или  $sT_4$  и ТТГ, уровни ТСИ и ТСИИ до выписки из больницы [25, 109, 29, 94, 110].

*Клинические проявления.* Гипертиреоз клинически манифестирует обычно на 5–10-й день после рождения, но может быть отсрочен при наличии ТТГ-блокирующих антител. Продолжительность неонатального тиреотоксикоза определяется сохранением трансплацентарно приобретенных материнских антител (детям, которые имеют высокие показатели ТСИ или ТСИИ следует контролировать функцию щитовидной железы каждые 1–2 недели в течение первых 4–6 недель жизни). С учетом всех особенностей, симптомы гиперфункции щитовидной железы могут проявляться на 1–45-й день жизни, и лечение, как правило, проводится до 57–129 дней жизни.

Частота развития гипертиреоза у мальчиков и девочек одинакова. Летальность составляет 12–16 % и обычно ассоциируется с застойной сердечной недостаточностью, дополнительные опасности — дегидратация, обструкция трахеи большим зобом, тромбоцитопения и инфекции [25, 29, 94, 109, 110].

*Признаки и симптомы гипертиреоза у новорожденных* [25, 27–30, 94, 109, 110]:

- Внутритрунная задержка развития, недоношенность.
  - Зоб, обструкция трахеи.
  - Сердечно-сосудистые симптомы: тахикардия, аритмия, застойная сердечная недостаточность, легочная гипертензия, системная гипертензия.
  - Признаки гиперметаболизма: повышенный аппетит, потеря или медленный набор веса, гипогликемия, повышенное потоотделение, покраснение кожи, частая рвота или диарея, дегидратация.
  - Краниосиноз, микроцефалия, треугольная форма лица, ускорение костного созреваания.
  - Офтальмологические симптомы: периорбитальный отек, экзофтальм.
  - Проявления со стороны ЦНС: раздражительность и беспокойство, гиперкинезы.
  - Другие симптомы: стойкие акроцианоз, гепатоспленомегалия (с или без застойной сердечной недостаточности), лимфоаденопатия, увеличение вилочковой железы, петехии, тромбоцитопения, гипербилирубинемия (прямая или непрямая), печеночный холестааз, инфекции.
- Диагноз подтверждается повышенным уровнем  $T_3$  и  $T_4$  и низкой концентрацией ТТГ в крови. Дифференциальный диагноз проводят с врожденными инфекциями, такими как токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус.

*Лечение.* При наличии клинических и лабораторных проявлений стандартная терапия обычно включает:

- Препараты йода, в тяжелых случаях добавляется преднизолон — 2 мг/кг сут,  $\beta$ -адреноблокаторы при тахикардии.
- Если гипертиреоз сохраняется 3–4 нед., назначают тиамазол или пропилтиоурацил.
- Пропилтиоурацил (5–10 мг/кг в сутки каждые 8 часов) или метимазол (0,5–1,0 мг/кг/сут каждые 8 часов). Если через 36–48 часов реакция отсутствует, дозу лекарств повышают на 50 %. При положительном эффекте через 24–36 часов дозу снижают на 50 % и продолжают лечение до достижения эутиреоидного состояния, ориентируясь на клиническую ситуацию. Пропилтиоурацил является более предпочтительным препаратом, так как тормозит периферическое дейодирование  $T_4$  в более активный  $T_3$ .
- Концентрированный раствор йода (10 % йодид калия, раствор Люголя — 126 мг/мл йода) вводят в дозе 8 мг (одна капля) каждые 8 часов. Лечение препаратами йода продолжают в течение 7–10 дней, положительный эффект возможен через 12–24 ч. В случае отсутствия ответа в течение 48 часов, дозу йода увеличивают на 25 % в сутки до достижения референсных значений. В сравнении с йодными растворами преимущество могут иметь йопаноевая кислота и йодоподат натрия.
- Пропранолол может быть использован для контроля тахикардии в дозе 2 мг/кг в сутки, разделенной на три раза.  $\beta$ -блокаторы являются эффективными в борьбе с симптомами, вызванными адренергической стимуляцией. Кроме того, они подавляют дейодирование  $T_4$  в  $T_3$ .

Лечение пропранололом может привести к брадикардии и, возможно, гипогликемии.

- Глюкокортикоиды могут тормозить секрецию гормонов щитовидной железы и периферическую конверсию  $T_4$  в  $T_3$ . Дополнительное лечение может включать преднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки в течение 1–3 дней.
- Поддерживающая терапия включает адекватную оксигенацию, обеспечение положительного баланса жидкости и достаточного калоража, температурный контроль, использование седативных препаратов.

Длительность лечения может составлять 4–12 недель. При контроле лечения важно не полагаться только на уровень ТТГ; измерение уровней  $cT_4$  и  $cT_3$  необходимо для своевременного выявления центрального гипотиреоза [25, 27, 28, 109, 29, 94, 30, 110].

Не известно нужно ли лечить ребенка с лабораторными признаками тиреотоксикоза при отсутствии клинических симптомов и признаков.

*Долгосрочный результат.* У плодов животных при гипертиреозе преждевременно прекращается деление нервных клеток, в результате чего уменьшается вес мозга взрослой особи на 20–30 % и снижается содержание клеток на 30–40 %.

У 1/3 детей, перенесших гипертиреоз новорожденного, отмечалось снижение показателей интеллектуального развития. Умеренная степень интеллектуальных нарушений часто связана с краниосиностомозом, затрагивающим коронарные и сагиттальный швы. У детей отмечаются также гиперактивность, быстрые перепады настроения, нарушения зрительно-моторной и перцептивно-двигательной сфер [25, 27, 28, 109, 29, 94, 30, 110].

## Список литературы к главе 9

1. Liu Y. Y., Brent G. A. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation // Trends. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 21, N 3. P. 166–173.
2. Sheue-Yann Cheng, Jack L. Leonard, Paul J. Davis. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions // Endocr. Rev. 2010. Vol. 31, N 2. P. 139–170.
3. Chattergoon N. N., Giraud G. D., Thornburg K. L. Thyroid hormone inhibits proliferation of fetal cardiac myocytes in vitro // J. Endocrinol. 2007. Vol. 192, N 2. P. R1–R8.
4. Calvo R. M., Jauniaux E., Gulbis B., Asunción M., Gervy C., Contempré B., Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 4. P. 1768–1777.
5. Kester M. H., Martinez de Mena R., Obregon M. J., Marinkovic D., Howatson A., Visser T. J., Hume R., Morreale de Escobar G. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, N 7. P. 3117–3128.
6. Davis F. B., Tang H. Y., Shih A., Keating T., Lansing L., Hercbergs A., Fenstermaker R. A., Mousa A., Mousa S. A., Davis P. J., Lin H. Y. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells // Cancer Res. 2006. Vol. 66. P. 7270–7275.
7. Bergh J. J., Lin H. Y., Lansing L., Mohamed S. N., Davis F. B., Mousa S., Davis P. J. Integrin  $\alpha\beta 3$  contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation

26. Посібник з неонатології: Пер. з англ. / Ред. Джон П. Клоерті, Ерік К. Ейхенвальд. Енн Р. Старк. Шосте видання. К.: Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобиля; Вид-во «Фенікс», 2010. 856 с.
27. Садлер Т. В. Медична ембріологія за Лангманом. Львів: НАУТІЛУС, 2001. 550 с.
28. Мариотти С. Нормальная физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами и нервной системой // Клиническая тиреоидология. 2003. Т. 1, № 4. С. 10–18.
29. Хетцел Б. С. Повесть о йодной недостаточности: международные усилия в области питания. Пер. с англ. Г. А. Герасимова. М., 1994. 66 с.
30. Бельмер С. В., Карманов М. Е., Малоч А. В., Конюхова М. Б. Щитовидная железа и йодный дефицит // Детская больница. 2008. № 3. С. 44–49.
31. Zimmermann M. B. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review // Thyroid. 2007. Vol. 17, N 9. P. 829–835.
32. Lin H. Y., Tang H. Y., Shih A., Keating T., Cao G., Davis P. J., Davis F. B. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic // Steroids. 2007. Vol. 72. P. 180–187.
33. Tang H. Y., Lin H. Y., Zhang S., Davis F. B., Davis P. J. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor // Endocrinology. 2004. Vol. 145. P. 3265–3272.
34. Hercbergs A. A., Goyal L. K., Suh J. H., Lee S., Reddy C. A., Cohen B. H., Stevens G. H., Reddy S. K., Peereboom D. M., Elson P. J., Gupta M. K., Barnett G. H. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a Phase I/II study // Anticancer Res. 2003. Vol. 23. P. 617–626.
35. Шабалов Н. П. ред. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. Т. II. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 640 с.
36. Секреты неонатологии и перинатологии / Полин Ричард А., Спитцер Алан Р. М.: Бигном, 2011. 624 с.
37. Feingold S. B., Brown R. S. Neonatal Thyroid Function // NeoReviews. 2010. Vol. 11. N 1. P. 640–646.
38. Patel J., Landers K., Li H., Mortimer R. H., Richard I. K. Thyroid hormones and fetal neurological development // J. Endocrinol. 2011. Vol. 209. P. 1–8.
39. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Йоддефицитные заболевания и беременность // Рус. мед. журн. 1999. № 7. P. 40–42.
40. Forghani N., Aye T. Hypothyroxinemia and Prematurity // NeoReviews. 2008. Vol. 9, N 2. P. 66–71.
41. Warner A., Mittag J. Thyroid hormone and the central control of homeostasis // J. Mol. Endocrinol. 2012. Vol. 49. P. 29–35.
42. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nature Clinical Practice // Endocrinology & Metabolism. 2007. Vol. 3. P. 249–259.
43. Hernandez A., Martinez M. E., Liao X. H., Van Sande J., Refetoff S., St Galton V. A., Germain D. L. Type 3 deiodinase deficiency results in functional abnormalities at multiple levels of the thyroid axis // Endocrinology. 2007. Vol. 148. P. 5680–5687.
44. Shih J. L., Agus M. S. Thyroid function in the critically ill newborn and child // Curr. Opin. Pediatr. 2009. Vol. 21. P. 536–540.
45. Hernandez A., Martinez M. E., Fiering S., Galton V. A., St Germain D. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis // Journal of Clinical Investigation. 2006. Vol. 116. P. 476–484.
46. Klein R. Z., Carlton E. L., Faix J. D. et al. Thyroid function in very low birth weight infants // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1997. Vol. 47. P. 411–417.
47. Mandel S. J., Hermos R. J., Larson C. A., Prigozhin A. B., Rojas D. A., Mitchell M. L. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant // Thyroid. 2000. Vol. 10. N 6. P. 693–695.

48. Williams F. L., Simpson J., Delahunty C. et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 5314–5320.
49. Van Wassenae A. G., Kok J. H. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth // *Seminars in Neonatology.* 2004. Vol. 9. P. 3–11.
50. Fisher D. A. Congenital Hypothyroidism. *Thyroid international* 3–2002 (перевод Фадеева В. В.). [http://www.thyronet.ru/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Vrojdennyi\\_gipotireoz.html](http://www.thyronet.ru/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Vrojdennyi_gipotireoz.html)
51. Ogilvy-Stuart A. L. Neonatal thyroid disorders // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2002. Vol. 87. P. 165–171.
52. Bernal J., Nunez J. Thyroid hormones and brain development // *European Journal of Endocrinology.* 1995. Vol. 133. P. 390–398.
53. Fisher D. A. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants // *Seminars in Perinatology.* 2008. Vol. 32. P. 387–397.
54. Hume R., Simpson J., Delahunty C., et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004. Vol. 89. P. 4097–4103.
55. Rapaport R., Rose S. R., Freemark M. Hypothyroxinaemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 139. P. 182–188.
56. Van Wassenae A. G., Kok J. H. Thyroid function and thyroid hormone requirements of very preterm infants // *NeoReviews.* 2000. Vol. 1. P. 116–120.
57. Vanhole C., Aerssens P., Naulaers G. et al. L thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects // *Pediatr Res.* 1997. Vol. 42. P. 87–92.
58. Osborn D. A. Thyroid hormone for preventing of neurodevelopmental impairment in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: 1–45 CD001070.
59. Williams F. L., Ogston S. A., van Toor H. et al. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 90. P. 5954–5963.
60. Kilby M. D., Gittoes N., McCabe C., et al. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction // *Clinical. Endocrinology.* 2000. Vol. 53, N 4. P. 469–477.
61. Golombek S. G. Nothyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients // *Seminars in Perinatology.* 2008. Vol. 32. P. 413–418.
62. Ottaway C. A., Fong I. W., da Silva B., Singer W., Karrass L. Integrative aspects of a human model of endotoxemia // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1998. Vol. 76, N 5. P. 473–478.
63. Annane D., Bellissant E., Bollaert P. E., Briegel J., Confalonieri M., De Gaudio R., Keh D., Kupfer Y., Oppert M., Meduri G. U. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review // *JAMA.* 2009. Vol. 301, N 22. P. 2362–2375.
64. Malay M. B., Ashton R. C. Jr., Landry D. W., Townsend R. N. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock // *J. Trauma.* 1999. Vol. 47, N 4. P. 699–703.
65. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J., Gea-Banacloche J., Keh D., Marshall J. C., Parker M. M., Ramsay G., Zimmerman J. L., Vincent J. L., Levy M. M. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care. Med.* 2004. Vol. 32, N 3. P. 858–873.
66. Mönig H., Arendt T., Meyer M., Kloehn S., Bewig B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases — implications for the euthyroid sick syndrome // *Intensive Care Med.* 1999. Vol. 25, N 12. P. 1402–1406.
67. Schilling J. U., Zimmermann T., Albrecht S., Zwipp H., Saeger H. D. [Low T3 syndrome in multiple trauma patients — a phenomenon or important pathogenetic factor?] // *Med. Klin. (Munich).* 1999. Vol. 94, Suppl. 3. P. 66–69.



68. Defalque D., Brandt N., Ketelslegers J. M., Thissen J. P. GH insensitivity induced by endotoxin injection is associated with decreased liver GH receptors // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 276, N 3, Pt 1. P. E565–E572.
69. Sam A. D. 2nd, Sharma A. C., Lee L. Y., Hales D. B., Law W. R., Ferguson J. L., Bommann H. B. Sepsis produces depression of testosterone and steroidogenic acute regulatory (StAR) protein // *Shock*. 1999. Vol. 11, N 4. P. 298–301.
70. Lind L., Carlstedt F., Rastad J., Stiernström H., Stridsberg M., Ljunggren O., Wide L., Larsson A., Hellman P., Ljunghall S. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28, N 1. P. 93–99.
71. Galton V. A. The roles of the iodothyronine deiodinases in mammalian development // *Thyroid*. 2005. Vol. 15. P. 823–834.
72. Simic N., Rovet J. Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: Current State of Knowledge. *Thyroid International* 3 2010. [http://www.thyrolink.com/en/for\\_professionals/literature/thyroid\\_international/volume\\_2010/volume\\_3.html](http://www.thyrolink.com/en/for_professionals/literature/thyroid_international/volume_2010/volume_3.html).
73. Paul D. A., Leef K. H., Stefano J. L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants // *Pediatrics*. 1998. Vol. 101. P. 903–907.
74. Hadeed A. J., Asay L. K., Klein A. H., Fisher D. A. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome // *Pediatrics*. 1981. Vol. 68. P. 494–498.
75. Barker P. M., Walter D. V., Markiewicz M., Strang L. B. Development of the lung liquid resorptive mechanism in fetal sheep. Synergism of triiodothyronine and hydrocortisone // *Journal of Physiology*. 1991. Vol. 433. P. 435–449.
76. Klein I., Ijamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 501–509.
77. Portman M. A. Thyroid hormone regulation of perinatal cardiovascular function // *Seminars in Perinatology*. 2008. Vol. 32. P. 419–422.
78. Nagawena T. Delayed closure of ductus arteriosus in premature infants with transient hypothyroidism // *Lancet*. 1993. Vol. 341. P. 839.
79. Lima F. R., Gervais A., Colin C., Izembart M., Neto V. M., Mallat M. Regulation of microglia development: a novel role for thyroid hormone // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 21, N 6. P. 2028–2038.
80. Ferreira A. A., Pereira M. J., Manhães A. C., Barra-das P. C. Ultrastructural identification of oligodendrocyte/myelin proteins in corpus callosum of hypothyroid animals // *Int. J. Neuro-science*. 2007. Vol. 25. P. 87–94.
81. Den Ouden A. L., Kok J. H., Verkerk P. H. et al. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants // *Pediatric Research*. 1996. Vol. 39. P. 142–145.
82. Schellenber J. C., Liggins G. C. New approaches to hormonal acceleration of fetal lung maturation // *Journal of Perinatal Medicine*. 1987. Vol. 15. P. 447–452.
83. Morreale de Escobar G., Ares S. et al. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development // *Seminars in Perinatology*. 2008. Vol. 32. P. 380–386.
84. Hong T., Paneth N. Maternal and infant thyroid disorders and cerebral palsy // *Semin Perinatol*. 2008. Vol. 32. P. 438–445.
85. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010. Vol. 5. P. 17.
86. van Wassenae A. G., Westera J., Houtzager B. A., Kok J. H. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial // *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 336, N 1. P. 21–28.
87. Crowther C. A., Hiller J. E., Haslam R. R. et al. Australian collaborative trial of neonatal thyrotropin-releasing hormone: adverse effects at 12 month follow-up // *Pediatrics*. 2000. Vol. 99. P. 311–317.

88. van Wassenae A. G. Kok J. H. Trials with thyroid hormone in preterm infants: Clinical and neu-rodevelopmental effects // *Seminars in Perinatology*. 2008. Vol. 32. P. 423–430.
89. Chowdhry P., Scanlon J. W., Auerbach R., Abbassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia // *Pediatrics*. 1984. Vol. 73. P. 301–305.
90. La Gamma E. F., van Wassenae A. G., Golombek S. G., et al. Neonatal thyroxine supplementation for transient hypothyroxinemia of prematurity (THOP): Beneficial or detrimental? // *Treat Endocrinol*. 2006. Vol. 5. P. 335–346.
91. Ng S. M., Turner M. A., Gamble C. et al. TIPIT: A randomised controlled trial of thyroxine in pre-term infants under 28 weeks' gestation // *Trials*. 2008. Vol. 9. P. 1–13.
92. Golombek S. G., LaGamma E. F., Paneth N. Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice // *Journal of Perinatology*. 2003. Vol. 22. P. 563–565.
93. Williams F. L. R., Hume R. Perinatal factors affecting thyroid hormone status in extreme preterm infants // *Semin. Perinatol*. 2008. Vol. 32. P. 398–402.
94. Asztalos E. V. Thyroid hormone supplementation in preterm infants. Ontario: Hamilton, M.Sc., McMaster University, 2002.
95. Huang S. A., Tu H. M., Harney J. W., Venihaki M., Butte A. J., Kozakewich H. P. W., Fishman S. J., Reed Larsen P. Severe Hypothyroidism Caused by Type 3 Iodothyronine Deiodinase in Infantile Hemangiomas // *N. Engl. J. Med*. 2000. Vol. 343. P. 185–189.
96. La Franchi S. H. Hypothyroidism, Congenital and Acquired // *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology* / S. A. Kaplan (ed). Philadelphia: Saunders, 1982. P. 87, and Nichol's Institute normal reference range.
97. Briët J. M., van Wassenae A. G., Dekker F. W. et al. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age // *Pediatrics*. 2001. Vol. 107. P. 712–718.
98. Auso E., Lavado-Autric R., Cuevas E. et al. Moderate and Transient Deficiency of Maternal Thyroid Function at the Beginning of Fetal Neocortico-genesis Alters Neuronal Migration // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145, N 9. P. 4037–4047.
99. Counts D., Varma S. K. Hypothyroidism in children // *Pediatr. Rev*. 2009. Vol. 30, N 7. P. 251–258.
100. Cameo T., Gumer L. B., Williams K. M., Gomez J., McMahon D. J., Oberfield S. E. A retrospective review of newborn screening for congenital hypothyroidism and newborn thyroid disease at a major medical center // *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2013. Vol. 52, N 11. P. 1054–1058.
101. Cassio A., Corbetta C., Antonozzi I., Calaciura F., Caruso U., Cesaretti G., Gastaldi R., Medda E., Mosca F., Pasquini E., Salerno M. C., Stoppioni V., Tonacchera M., Weber G., Olivieri A.; Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology; Italian Society for the Study of Metabolic Diseases and Neonatal Screening; Italian National Institute of Health; Italian National Coordinating Group for Congenital Hypothyroidism; Italian Thyroid Association; Italian Society of Pediatrics; Italian Society of Neonatology; Italian Society of Endocrinology; Associazione Medici Endocrinologi. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance // *J. Endocrinol. Invest*. 2013. Vol. 36, N 3. P. 195–203.
102. Alm J., Larsson A., Westphal O. [A program for the nation-wide screening of newborn infants for congenital hypothyreosis] // *Lakartidningen*. 1980. Vol. 77, N 35. P. 2884–2886.
103. Ares S., Quero J., de Escobar G. M. Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns // *Semin. Perinatol*. 2008. Vol. 32. P. 407–412.
104. Bamforth J. S., Hughes I., Lazarus J., John R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism // *Arch. Dis. Child*. 1986. Vol. 61, N 6. P. 608–609.
105. Borrajo G. J. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century // *J. Inherit. Metab. Dis*. 2007. Vol. 30. P. 466–481.

106. Bellman S. C., Davies A., Fuggle P. W., Grant D. B., Smith I. Mild impairment of neurological function in early treated congenital hypothyroidism // Arch. Dis. Child. 1996 Vol. 74, N 3. P. 215–218.
107. Berbel P., Guadano-Ferraz A., Angulo A. et al. Role of thyroid hormones in the maturation of inter-hemispheric connections in rats // Behavioural Brain Research. 1994. Vol. 64, N 1–2. P. 9–14.
108. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Учебн. пособие / Под ред. проф. Н. П. Шабалова. 2-е изд. М., 2009. 346 с.
109. Шерешевский Н. А. Клиническая эндокринология. М., 1957.
110. Adeniran K. A., Limbe M. Review Article on Congenital Hypothyroidism and Newborn Screening Program in Africa; the Present Situation and the Way Forward // J. Thyroid Disord. 2012. Ther 1:102.